

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION AIGUE
PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

A propos de 63 observations recueillies dans le service de réanimation
de l'Hôpital d'El-Kettar du 1^{er} Janvier 1966 au 31 Décembre 1971

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 1972

Par

GOUROU Abdeltif

né le 3 Fevrier 1941 à Alger

MEMBRES DU JURY

MM. M. DRIF	: Professeur de Médecine Expérimentale	}	PRESIDENT
R. LACROIX	: Maître de Conférences, Agrégé de Pharmacie Clinique		
M. TOUMI	: Professeur de Cardiologie et des Maladies Vasculaires	}	JUGES
K. BENMILOUD	: Professeur Agrégé de Psychiatrie		

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION AIGUE
PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

A propos de 63 observations recueillies dans le service de réanimation
de l'Hôpital d'El-Kettar du 1^{er} Janvier 1966 au 31 Décembre 1971

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 1972

Par

GOUROU Abdeltif

né le 3 Février 1941 à Alger

MEMBRES DU JURY

MM. M. DRIF : Professeur de Médecine Expérimentale

PRESIDENT

R. LACROIX : Maître de Conférences, Agrégé de Pharmacie Clinique

M. TOUMI : Professeur de Cardiologie et des Maladies Vasculaires

JUGES

K. BENMILOUD : Professeur Agrégé de Psychiatrie

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION AIGUE
PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

A propos de 63 observations recueillies dans le service de réanimation
de l'Hôpital d'El-Keller du 1er Janvier 1966 au 31 Décembre 1971

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 1972

Par

GOUROU Abdelhak

né le 3 Février 1941 à Alger



MEMBRES DU JURY

PRÉSIDENT

Professeur de Médecine Expérimentale

MM. M. DRIF

Maître de Conférences, Agrégé de Pharmacie Clinique

R. LACROIX

JUGES

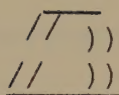
Professeur de Cardiologie et des Maladies Vasculaires

M. TOUMI

K. BENMILoud : Professeur Agrégé de Psychiatrie



ERMENT



' HIPPOCRATE

=====

/ En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes Chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

/ E donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

/ Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

(I) Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

E DEDIE CETTE THESE,

+++++

A MON PERE ET MA MERE en faible témoignage de leurs grands
sacrifice qu'ils veuillent bien trou-
ver ici l'expression de notre profond
respect.

A MES FRERES

Pour leur encouragement

A MES SOEURS

Pour leur tendresse

A MA FEMME

A MES BEAUX FRERES, A MES BELLES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

/A) NOTRE MAITRE ET PRESIDENT
DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DRIF
=====

C'est un grand honneur qui nous échoit de vous voir
présider cette thèse et surtout de nous avoir confié ce
travail qui vous tient à coeur et pour l'élaboration duquel
vous nous avez prodigué vos précieux conseils.

Nous somme heureux de pouvoir vous exprimer ici nos
sentiments de gratitude.

-4-----

/7) . NOTRE . JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX

Au moment de soutenir cette thèse, c'est pour nous un agréable devoir de vous exprimer notre respectueuse gratitude et nos remerciements les plus sincères pour les judicieux conseils prodigués et la collaboration active que vous avez apportée à ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde reconnaissance.

_ /) /) ONSIEUR LE PROFESSEUR TOUMI

Nous avons apprécié votre enseignement remarquable
par la richesse et sa clarté.

Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance

Vous avez bien voulu faire parti de notre jury
nous vous sommes très reconnaissant.

__/)/) ONSIEUR LE PROFESSEUR BENMILOUD

Nous avons pas eu le plaisir de travailler sous
vos ordres.

Vous avez bien voulu faire parti de notre jury de
thèse nous sommes très sensible à ce geste qui nous honore
et qui nous touche.

Que vous daigner trouver ici l'expression de notre
respectueuse gratitude.



A NOS MAITRES DE LA FACULTE

AU PERSONNEL MEDICAL DE LA CLINIQUE ORTHOPEDIQUE
et TRAUMATOLOGIQUE

En particulier

LE Professeur	FERRAND
LE Professeur	CHITOUR
LE Professeur	MEHDI
LE Professeur	BENHABYLLES
LE Docteur	OULD M'HAMED
LE Doctuer	BRAHIMI

AU PERSONNEL MEDICAL DE L'HOPITAL D'EL-KETTAR

En particulier

LE DOcteur	DAOUD
LE Docteur	BELKACEMI
LE Docteur	MESSAOUDI

Au Docteur MERAD

A TOUS MES COLLEGUES DU SERVICE NATIONAL

AU PERSONNEL PARA-MEDICAL DE L'HOPITAL D'EL-KETTAR
ET DU C.H.U.D ' ALGER



-□-□-□-□-□-□

-□-

/// N T R O D U C T I O N

=====

La chimiothérapie de ces dernières années est venue bouleverser la thérapeutique psychiatrique. Elle a apporté un renouveau indiscutable en permettant un traitement médicamenteux des états dépressifs qui jusque là n'étaient accessibles qu'à la sismographie.

Les ANTIDEPRESSEURS- THYMOANALEPTIQUES, découverts en 1957 par KUHN , entrent dans ce cadre.

Employés dans les psychoses mélancoliques ainsi que dans toute autre forme de dépression, ils agissent en levant l'inhibition, en modifiant le contenu intellectuel de la mélancolie et en inversant l'humeur triste.

L'efficacité de cette médication a entraîné de larges prescriptions et cette utilisation relativement fréquente est à l'origine d'intoxications nombreuses tant accidentelles que volontaires.

Le but de notre étude est de :

- 1/ rappeler nos connaissances actuelles sur les toxiques intéressés;
- 2/ rapporter des observations d'intoxications de ce type;

..../....

- 3/ dégager leurs particularités cliniques, biologiques et thérapeutiques;
- 4/ tirer les conclusions qui s'imposent de leur utilisation abusive, de leur danger.

RAVAUX EXPERIMENTAUX SUR
=====

INTOXICATION AIGUE PAR L'IMIPRAMINE
=====

Le but de cette étude est de reproduire chez l'animal les troubles enregistrés chez l'homme lors de l'intoxication aiguë par l'imipramine afin de rechercher dans la mesure du possible un antidote. (P.E. FOURNIER, Melle F.MELLERIO et Mme M.L. EFTHYMIU)

A) /)/) E T H O D E S

Un lot de dix lapins albinos pesant de 2,200kg à 2,700 Kg est soumis à une série d'injections de 250 mg d'imipramine ; les injections étant répétées à une semaine d'intervalle.

On suit les variations de l'électro-encéphalogramme et de l'électro-cardiogramme.

Parallèlement, on détermine sur trois lapins traités au préalable par un IMAD, l'Iproniazide, les variations éventuelles des réactions consécutives aux injections d'Imipramine.

B) /Z-}{ E S U L T A T S

a) CLINIQUE/

Les premiers signes sont des mouvements involontaires, sursauts secousses musculaires, observés entre quatre et quinze minutes, des myoclonies franches surviennent vers la vingtième minute. Des crises myocloniques généralisées apparaissent vers les 30e - 60e minutes.

b) OBSERVATIONS DE L'ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME

Les enregistrements au moment de ces crises sont typiques avec survenue de poly-pointes ondes, suivies dans un cas d'ondes lentes sinusoidales très régulières. Un animal est mort d'arrêt respiratoire pendant un accès d'hypertonie diffuse prolongée. l'évolution spontanée est régressive.

.../...

L'étude s'est poursuivie avec les :

c) OBSERVATIONS DE L'ELECTRO-CARDIOGRAMME

Le signe le plus précoce est une tachycardie (10 fois sur I3.) Elle s'accompagne d'une fusion apparente des ondes P et T variations d'amplitude.

Les anomalies de Q.R.S. sont très fréquentes 9 fois sur I3) soit simple élargissement

soit images de blocs.

Au total, se trouvent associés au cours de l'intoxication aigue, la diminution constante de la conductibilité, l'extrême variabilité de la contractilité et de l'excitabilité.

A signaler enfin que :

- Deux lapins ont eu une mort rapide dès la première injection.

- Trois lapins ont présenté une aggravation progressive des signes d'intoxication, par répétition des injections (2e et 3e injections à une semaine d'intervalle).

d) TRAITEMENT INITIAL AUX IMAO

L'Administration préalable d'I.M.A.O. ne modifie pas l'intoxication par l'Imipramine. Un seul animal est mort à la première injection, les deux autres sont morts à la 2ème et 3ème injection, confirmant la gravité d'une répétition des intoxications massives.

c) CONCLUSION

Cette étude a permis de préciser que :

- 1°) Les troubles de L'E. E.G. étaient fréquents,
- 2) Les tracés de l'E. C.G. étaient perturbés et que la tachycardie simple est un phénomène fréquent et réversible et qu'elle peut s'observer seule.

.../...

3 3°) La mort semble d'êre à l'association d'un état anoxique par troubles respiratoires d'origine neurologique et par callapsus associé.

A) A P P E L

P H A R M A C O L O G I Q U E

Ces médicaments de synthèse trouvent leur place dans la remarquable classification des psychotropes proposés en 1959 par J. DELAY les médicaments psychotropes comprennent :

1°) LES PSYCHOLEPTIQUES.

Ce sont des sédatifs psychiques. Ils abaissent l'activité mentale : soit en diminuant la vigilance :

tels les HYPNOTIQUES

soit par leur action sédatrice :

NEUROLEPTIQUES

TRANQUILLISANTS

2°) LES PSYCHODYSLEPTIQUES

Ils diminuent l'activité mentale; il en est ainsi :

des HALLUCINOGENES

3°) LES PSYCHOANALEPTIQUES

Ils augmentent l'activité psychique :

a) En stimulant la vigilance: NOOANALEPTIQUES
(PSYCHOTONIQUES)

b) En stimulant l'humeur: Les ANTIDEPRESSEURS

Parmi eux figurent : Les THYMERITIQUES

- avec les Inhibiteurs de la mono amine oxydase
I.M.A.O.

et les THYMOANALEPTIQUES.

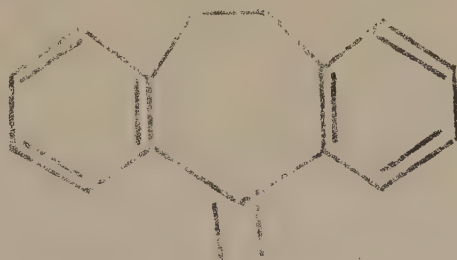
Seuls ces derniers intéressent notre travail.

Les THYMOANALEPTIQUES sont presque exclusivement représentés à l'heure actuelle par des composés tricycliques (Dibenzoheptacycle) appartenant à 3 groupes fondamentaux:

- _ Les DIBENZOHEPTADIENES (heptacycle saturé)
- _ Les DIBENZOXAPINES (hétéroheptacycle oxygéné)
- _ Les DIBENZAZAPINES (hétéroheptacycle mono ou

di azoté).

A/ LES DIBENZOHEPTADIENES



Type: miltarpiline

B/ LES DIBENZOXAPINES



Type: oxapine

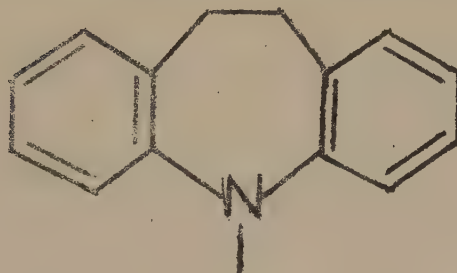
C/ LES DIBENZOAZEPINES

1. Les Dibenzazepines proprement dites



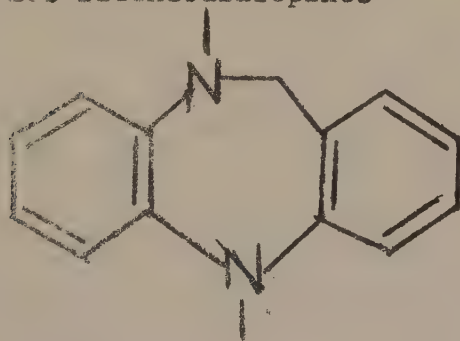
Type: Opipramol

2. Les dérivés de l'iminodibenzyle



Type: Imipramine

3. Les Dibenzodiazépines



Type: Dibenzépine

LISTE DES ANTIDEPRESSEURS ACTUELLEMENT COMMERCIALISES

	N O N PHARMACEUTIQUE	N O N COMMERCIAL	CONDITIONNEMENT	
			UNITE	BOITE
IBENZOHEPTADIENES	Amitiptyline	LAROXYL-	Cp; 25mg	500 mg
			Cp. 50mg	1000 mg
			solution	800 mg
	Nortriptylline	ELAVIL-	Cp. 10mg	600 mg
			Cp. 25mg	1500 mg
			Cp. 25mg	1000 mg
IBENZOXEPINES	Dosépine	SINEQUAN-	Cp. 10mg	200 mg
			Cp. 10mg	200 mg
		QUITAXON-	Cp. 5mg	400 mg
			Cp. 10mg	1000 mg
IBENZOAZEPINES	OPIPRAMOL	INSIDON-	Cp. 50mg	2500 mg
	DESIPRAMINE	PERTOFRAN-	Cp. 25mg	1250 mg
	IMIPRAMINE	TOFRANIL-	Cp 10mg	600 mg
	TRIMIPREMIINE	SURMONTIL-	Cp 100mg solution	2000 mg 1200 mg
	CLOMIPRAMINE	ANAFRANIL-	Cp. 25mg	1000 mg
	DIBENZEPINE	NOVERIL -	Cp. 80mg	200 mg

.../...

La plupart des composés tricycliques antidépresseurs se comportent comme des bases faibles.

Aussi présentent-ils des propriétés et un métabolisme voisins

A B S O R P T I O N

En milieu acide ces bases faibles sont entièrement ionisées ce qui entraîne au niveau de l'estomac une absorption réduite par la muqueuse gastrique.

De plus leur effet anti-cholinergique qui inhibe le péristaltisme intestinal entraîne une absorption lente.

L'absorption digestive est donc ralentie, c'est dire qu'ils persistent un certain temps dans la lumière du tractus digestif.

D I F F U S I O N - L O C A L I S A T I O N

C'est par un processus du même ordre que s'expliquent leur faible taux plasmatique et la fixation tissulaire par contre intense et rapide.

On les retrouve particulièrement au niveau de la rate, foie, cerveau et du myocarde.

RABINOIWCZ ET FOROGLU ont montré la fixation élective de l'imipramine sur le tronc cérébral et les noyaux gris centraux. La concentration des couches profondes est beaucoup moindre.

M E T A B O L I S M E

Leur métabolisme est exclusivement hépatique et dépend d'un système enzymatique microsomial de dégradation dont le principal co-facteur est le NADP -H₂ (Niamine Adénine Dinucléotide Phosphate) en présence d'oxygène.

Très peu de substance est éliminée sous forme inchangée.

.../...

En 1960 SCHINDLER découvre le dérivé hydroxy-2 de l'imipramine.

HERMMANN et PULVER isolent par la suite le glucuronide de ce composé ainsi que d'autres métabolites : Desméthyl-imipramine (D.M.I.) la didéméthyl-imipramine, etc.

Les voies métaboliques multiples sont assez bien connues depuis les travaux de HUCKERC, MAC-MAHON, CASSANO et de GILLETTE et collaborateurs.

Ces derniers auteurs utilisent respectivement la nortriptylline, l'amitriptylline et l'imipramine marquées au ^{14}C montrèrent que le métabolisme comprenait essentiellement :

- Une démethylation
- Une Hydroxylation complétées par
- une glucuroconjugaison et éventuellement la formation de N-oxyde.

C'est ainsi que dans l'organisme l'amitriptylline est rapidement déméthylée en mono déméthyl amithyl amitriptylline (ou Nortriptylline) qui peut subir à son tour la déméthylation. Une importante de l'amitriptylline et de la nortriptylline subit une hydroxylation par une conjugaison avec l'acide glycuronique. L'hydroxylation porte soit sur le seul carbone 10, soit sur les carbones 10 et 11 simultanément.

Dans le cas de l'imipramine, on assiste à une dégradation progressive de la chaîne latérale conduisant à la formation successive de desméthyl-imipramine de didesméthyl-imipramine et d'iminodibenzyle. L'hydroxylation peut se faire en 2 ou en 10.

Les N-oxydes peuvent être élaborés ESCHENHOF et RIEDER ont isolé de l'un l'amitriptylline N-oxyde

BICKEL ET BAGGIOLINI arrivent à déterminer par chromatographie quantitative le pourcentage des métabolites formés en présence de glucose 6-phosphate, de glucose 6 phosphate déshydrogénase, de niacine et de NADP. Ils étudient de la même manière le pourcentage de métabolites formés en une heure à partir de la desméthyl-imipramine (D.M.I.)

(Voir courbes ci-après)

Il apparaît donc que les composés tricycliques des dérivés de l'imipramine sont peu excrétés en nature mais à l'état de métabolites dérivés libres ou conjugués.

TOXICITE

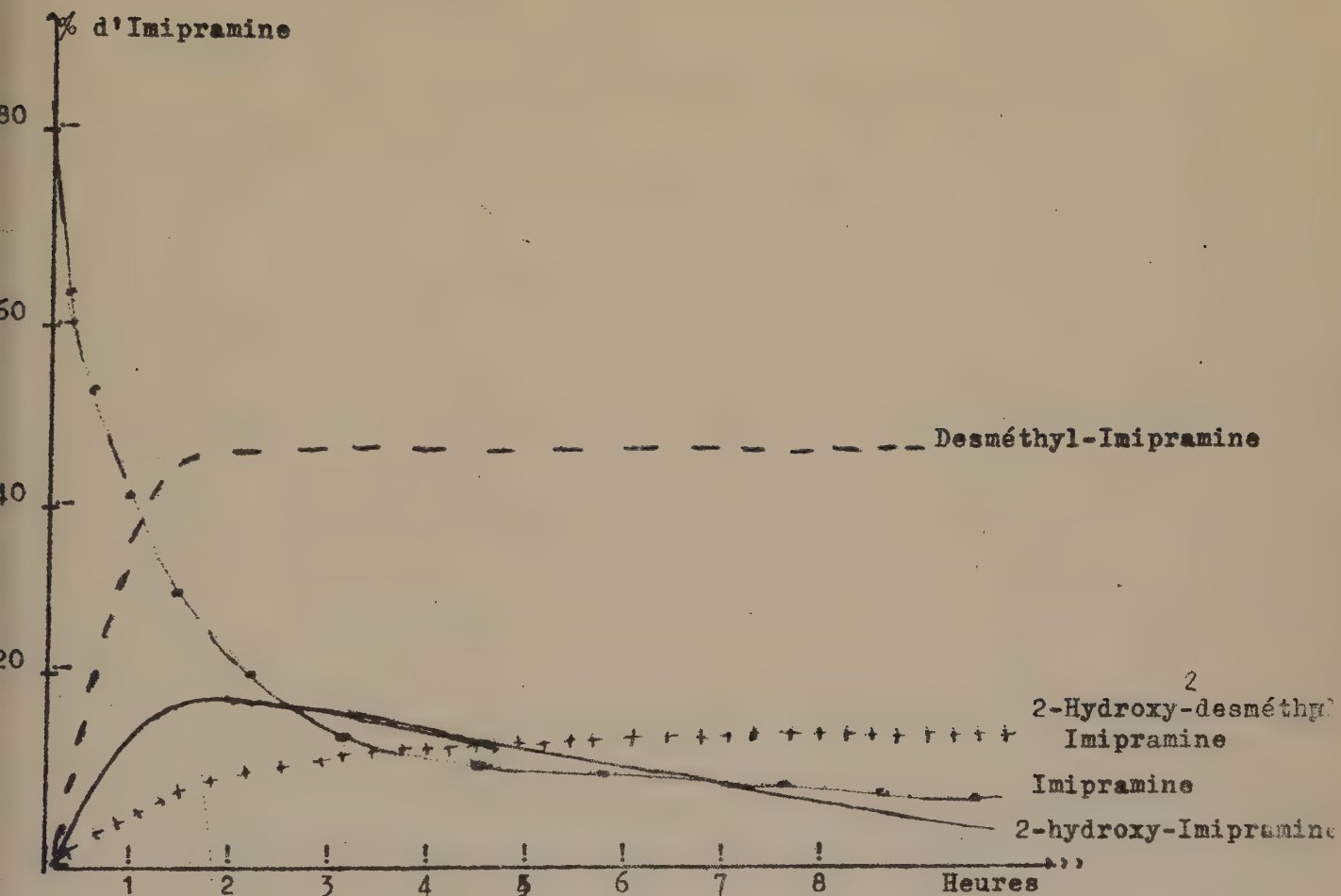
Les antidépresseurs évoqués provoquent à dose élevée des intoxications sévères, à évolution rapide.

Cette gravité est accrue par le fait qu'il n'existe pas réellement d'antidote spécifique aussi doit-on être averti de leurs inconvénients, de leurs particularités.

Les doses toxiques se situent aux environs d'1 gramme chez l'adulte. Chez l'enfant elles sont de l'ordre de 0,005 grammes par kilogramme de poids corporel.

La toxicité de ces antidépresseurs tricycliques est augmentée en présence de certains agents thérapeutiques qui le plus souvent entraînent une potentialisation de leurs effets.

.../...



Vitesse d'apparition(in-vitro) des principaux

métabolites de l'Imipramine.Incubation

en présence de G6-PD,G-6P et 5 micro-grammes

de protéines microsomales.

Nous signalons dans le tableau suivant les principales associations médicamenteuses dangereuses et les inconvénients majeurs qu'elles sont susceptibles d'entraîner.

ELIMINATION

Les produits de dégradation hépatique sont éliminés par la bile puis réabsorbés au niveau du tube digestif ce qui réalise un véritable cycle entéro hépatique.

La voie principale d'élimination est en fait le rein.

L'excrétion rénale intéresse spontanément les métabolites hydrosolubles, elle est favorisée pour les autres formes par l'acidification des urines, mais reste dans l'ensemble faible (le douzième de la quantité ingérée).

DETECTION

La persistance au niveau du tube digestif autorise une recherche des produits d'origine dans un liquide d'aspiration ou de lavage gastrique. Dans les urines ce sont exclusivement les métabolites qui peuvent être détectés.

Si la chromatographie en couches minces est à l'heure actuelle au laboratoire de toxicologie clinique la méthode la plus fine pour établir la diagnose précise des composés elle est d'application assez longue et délicate.

Aussi lui préfère t'on les recherches directes ou après extraction par un solvant organique, à l'aide de réaction colorées.

C'est ainsi que l'amitriptylline peut être identifiée sur produit sec par l'acide sulfuronique concentrée qui développe une intense coloration rouge orangée.

L'imipromine donne des colorations bleues avec les oxydants le bichromate ou permanganate de potassium en milieu sulfurique, l'acide perchlorique et le nitrite de sodium, le réactif phosphorique de Meunier, le réactif Phorrest etc.

Des études pharmacologiques et expérimentales ont permis de dégager le mode d'action de ces produits.

MODE D'ACTION

Ils ont des effet atropiniques de type anticholinergique. L'imipromine s'oppose, aux doses thérapeutiques, aux effets centraux des para-sympathicomimétiques.

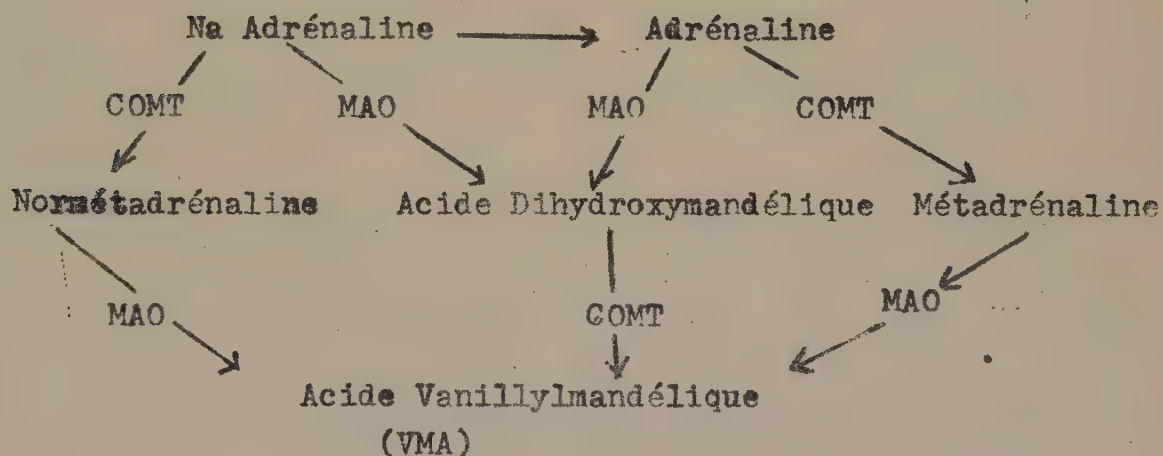
Ce sont donc des antagonistes de l'adrénaline, de la sérotonine, mais également des anti-réserpines; Ils exercent de même des effets anti-histaminiques.

En fait l'action de ces antidépresseurs est beaucoup plus complexe.

A faible dose on observe une potentialisation des effets de la nor-adrénaline et la stimulation des nerfs sympathiques, pourtant l'imipramine antagonise les sympathicomimétiques indirects du groupe de la tyramine qui agissent par libération de la nor-adrénaline.

Ces faits au premier abord difficiles à interpréter s'expliquent par une inhibition par l'imipramine du recaptage des catécholamines.. Il semble bien que cette facilitation du fonctionnement du système adrénergique cortical.

soit en rapport direct avec l'action antidépressive de l'imipramine. Cette augmentation du taux des catécholamines peut être due à une inhibition de leur diffusion intra cellulaire ou encore à un défaut de catabolisme en produits inactifs. Nous rappellerons que le blocage de certaines enzymes conduit à une accumulation d'amines catéchiques comme peut le laisser entrevoir le schéma du catabolisme de l'adrénaline et de ses dérivés:



- * COMT : Catéchol O Méthyl transférase
- * MAO : Monoamine Oxydase

C'est donc à des doses fortes, toxiques, que l'imipramine exerce à la périphérie son action adrénolytique en bloquant les récepteurs qui deviennent alors inexcitables.

Dans les mêmes conditions l'imipramine détermine un ralentissement de la conduction à la jonction neuro-musculaire par effet acétyl-cholino-mimétique. C'est pourquoi au niveau du cœur il est classique de noter des troubles de la repolarisation et surtout de la conduction intra ventriculaire.

Rappelons à ce propos que l'alcalinisation favorise la conduction en facilitant le transfert vers l'intérieur de la fibre myocardique des ions K^+ et surtout Ca^{++} . Cette même alcalinisation joue un rôle dans l'excitabilité myocardique.

Les manifestations anti-résérpines et anti-histaminiques sont elle un peu plus discrètes.

Enfin ce type d'antidépresseur ne semble pas intervenir au niveau du système central quoiqu'il ait été avancé pour certains d'entre eux une légère composante sédatrice.

Tout ceci montre bien la diversité des propriétés pharmacologiques des Thymonaleptiques.

Il y a lieu de préciser que bien plus parfois que les produits mères, les métabolites de dégradation présentent ces activités.

SULSER A du reste montré que l'action de l'imipramine comme antidépresseur est due à un effet anti-résérpinique par l'intermédiaire de son principal métabolite la desméthylimipramine (D.M.I.)

Enfin il est aisé de comprendre combien certaines associations médicamenteuses engageant les composés tricycliques peuvent être redoutables voir tableau I. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point tout comme nous insistons à propos de la thérapeutiques sur les éléments correcteurs dont l'utilisation découle logiquement du mode d'action de ce type d'antidépresseur.

L'association des antidépresseurs avec :

1°) Les Anticholinergiques et Antiparkinsoniens:

Ils entraînent une sommation des effets atropiniques
accumulations des catécholamines

2°) Avec les Hypotenseurs :

Ils provoquent la sommation des effets hypotenseurs.

3°) Avec le I.M.A.O. :

Ils accroissent les phénomènes sympathicomimétiques bloquant la dégradation de la NOR-Adrénaline

// A B L E A U I
=====

Tableau représentant des associations dangereuses
Avec les antidépresseurs.

A S S O C I A T I O N S	E F F E T S
Anticholinergiques	Sommation des effets atropini- ques : Tachycardie, délire
Ethchlorvynol	Bouffées délirantes
Hypotenseurs	Sommation d'effets hypoten- seurs
Nor-Adrénaline et Sympathomimétiques	Accroissement des effets hy- pertenseurs, Synergie
Digitaline	Aggravation des signes ner- veux avec agitation céphalées
Alcool	Potentialisation des effets de l'Alcool

4°) Avec Les Nor-adrénaline et les sympathomimétiques:

II a un accroissement des phénomènes hypertenseurs par accumulation des catécholamines.

5°) Avec la Digilatine

II aggravent l'hypotension et provoquent des phénomènes d'agitation et des céphalées avec tachycardie par blocage de la diffusion des catécholamines à travers la membrane cellulaire.

6°) Avec l'alcool :

II est utile d'insister sur ce paragraphe qui représente un problème d'actualité celui des phénomènes des potentialisation de l'alcool et des antidépresseurs sur la conduite automobile en particulier.

Actuellement la fréquence des accidents provoqués ou favorisés par l'alcool et attestée par toutes les statistiques.

La combinaison alcool antidépresseur sera redoutable car aux effets euphorisants du premier, s'ajoutent ceux du second majorés par la tachycardie, les troubles visuels et les vertiges qui peuvent entraîner des accidents de la circulation.

Les travaux de LARCAN et collaborateurs ont porté sur les Kaliopénies sévères et les perturbations des gradients électrolytiques en réanimation toxicologique et l'intérêt d'une spironolactone à effet antialdostérone et catatoxique.

En réanimation toxique, on décèle souvent une kaliopénie plus ou moins accentuée. Cette déplétion potassique, appréciée par différents moyens cliniques, paracliniques ou biologiques, peut se corriger par un apport de sels potassiques administrés per os ou par voie intraveineuse. Mais il arrive assez souvent que, malgré des doses apparemment très importantes de potassium, la déplétion persiste et que l'élimination exagérée du potassium se prolonge.

Il s'agit alors soit de dénutritions plus ou moins complexes, où le bilan potassique ne s'équilibrera que lorsque le bilan protéique sera redevenu positif, soit _ et le cas est fréquent au cours d'agressions variées de déséquilibres électrolytiques avec perturbations des gradients électrolytiques, reflète le plus souvent de désordre énergétiques, et secondaires le plus souvent de désordre énergétiques, et secondaires le plus souvent à des désordres neuro-endocriniens (rôle des catécholamines des hormones cortico-surréaliennes).

Parmi les perturbations les plus fréquemment observées au cours d'égressions diverses, on ne peut manquer d'être frappé par les désordres portant sur les gradients KI / Ke et K/Na , le plus souvent diminués, et liés, on le voit aux valeurs des potentiels membranaires, caractéristiques du tissu vivant.

Les échanges électrolytiques contemporains du potentiel d'action correspondant à une entrée de l'ion Na^+ dans les cellules, et à une sortie potassique. Le retour au potentiel de repos la réintégration de l'ion K et l'extraction de l'ion Na^+ nécessitent l'intervention d'un mécanisme actif, la "pompe à sodium" qui s'oppose au gradient électro-chimique et qui met en oeuvre vraisemblablement le système ATP-ATPase.

D'autres désordres intracellulaires portant sur le mouvement des ions calciques plus au moins fixés aux membranes du réticulum endoplasmique sont encore plus difficiles à étudier, en clinique tout au moins.

Il est assez fréquent de trouver au cours des agressions, un hyperaldostéronisme, pouvant créer des perturbations métaboliques comme une rétention sodée et une déplétion potassique. L'emploi d'une substance antialdoséronne semblait judicieuse permettant une plus facile restauration des gradients et en particulier une extrusion sodée et une réintégration potassique.

Certains auteurs devaient observer la remarquable efficacité des inhibiteurs de l'aldostérone dans le traitement de certaines manifestations d'hyperexcitabilité myocardique.

La responsabilité de la Kaliopénie dans la survenue et l'entretien de ces troubles rythmiques étant aujourd'hui bien reconnue, il était facile et tentant d'attribuer l'efficacité des inhibiteurs de l'aldostérone dans de tels cas au maintien ou à la restauration du stock potassique et des gradients électrolytiques.

Il a été noté que la toxicité de l'imipramine est accrue expérimentalement, par variations de la kaliémie et que les troubles du rythme apparaissaient dès que la kaliémie était inférieure à 3meq.

LARCAN ET COLL préconisèrent l'emploi de la SOLUDACTONE comme substance inhibitrice de l'aldostérone et qui permet de restaurer plus rapidement le capital potassique. De plus il a été démontré que son emploi précoce empêchait l'apparition de troubles cardiaques ou neurologiques.

Son effet catatoxique a été mis évidence :
celui-ci se fait par stimulation très vraisemblable
des dispositifs microsomaux intrahépatiques qui jouent
un rôle important dans les processus de détoxication.

U T U D E

T A T I S T I Q U E

Depuis la découverte par KUHN en 1957, il a été signalé d'assez nombreux cas d'intoxications par les antidépresseurs thymoanaleptiques.

En 1959 : MICHON et Coll	1 cas
1960 : NOACK C.H. et Coll	1 cas
1964 : KERGALL C.	36 cas
1965 : FREJAVILLE et Coll	100 cas
1967 : FREJAVILLE et Coll	100 cas
1969 : EVREUX J.C. et Coll	1 Cas
1970 : NOTO R. et Coll	70 cas
1971 : ROUZIOUX J.F. et Coll	6 cas

Dans le service de réanimation de l'hôpital d'El-Kettar 63 sujets intoxiqués par les Antidépresseurs ont été hospitalisés du 1er janvier 1966 au 31 décembre 1972 ce qui représente 1 % environ par rapport à l'ensemble des intoxications.

Ces Intoxications seront étudiées en fonction

- 1°) En fonction du sexe
- 2°) En fonction de l'âge
- 3°) En fonction des circonstances
- 4°) En fonction du toxique

5°) En fonction des doses

6°) En fonction des associations

1°) EN FONCTION DU SEXE (Voir tableau)

Sexe féminin : 46 cas 73%

Sexe masculin: 17 cas 27%

2°) EN FONCTION DE L'AGE

L'age des malades s'echelonne entre 18 ans et 55 ans.

- 24 sujets d'a^ge inférieur à 20 ans
- 35 sujets d'un âge variant de 20 à 40 ans
- 4 sujets dont l'âge est supérieur à 40 ans

Il est à signaler que parmi les 10 cas d'intoxications (16%) il s'agit de malades traités auparavant pour des états dépressifs, cette remarque importante sera developpe dans le chapitre thérapeutique.

3°) EN FONCTION DES CIRCONSTANCES

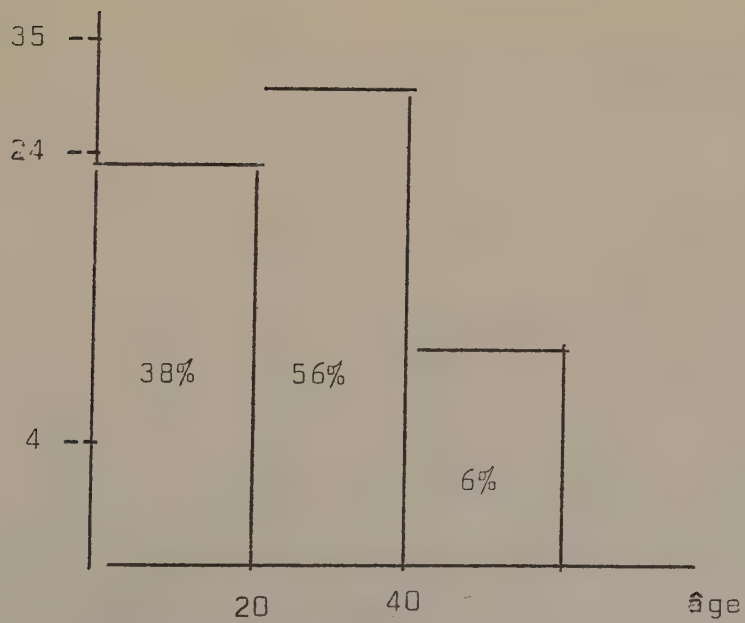
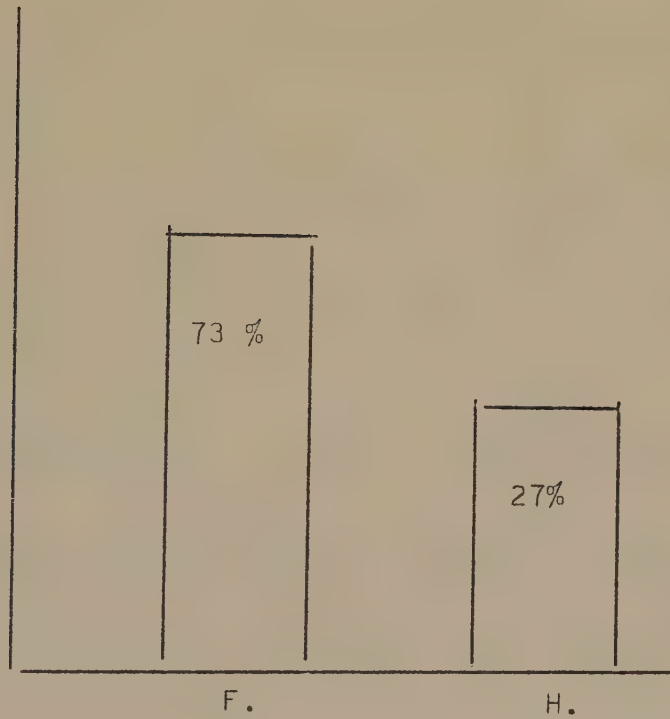
L'analyse des dossiers a permis de mettre en évidence que :

- 47 fois il s'agit d'intoxications volontaires (soit 74%)

et - 16 fois d'intoxications accidentelles (26%)

soit 26%

II A B L E A U I
=====



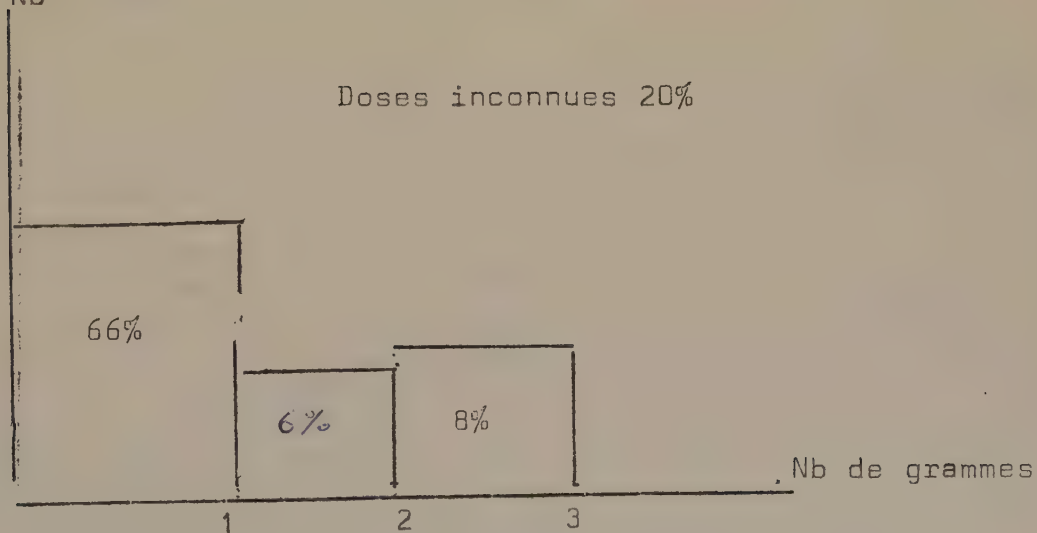
Nombre de cas en fonction de l'âge.

II A B L E A U III

----- TOXIQUES RESPONSABLES DES INTOXICATIONS -----

OPIPRAMOL	19
AMITRIPTYLLINE (LAROXYL*)	17
IMIPRAMINE	9
AMITRIPTYLLINE (ELAVIL*)	6
TRIPRAMINE	5
DESIPRAMINE	5
CLOMIPRAMINE	2
TOTAL	63

Nb de cas



NOMBRE DE CAS EN FONCTION DE LA DOSE
INGEREE.

Parmi ces derniers il faut souligner qu'ils intéressent dans 13 cas (81%) des enfants dont l'âge est inférieur à 10 ans.

4°) EN FONCTION DU TOXIQUE

Les produits le plus souvent en cause sont :

- | | | | |
|---|----------------|----|-----|
| - | Opipramol | 19 | cas |
| - | Amitriptylline | 14 | cas |
| - | Imipramine | 9 | cas |

(Voir tableau III)

5°) EN FONCTION DES DOSES

Elles sont difficiles à évaluer de façon précise, sont souvent exagérées du fait qu'elles sont rapportées au contenu global des emballages vides.

De plus leur évaluation se trouve modifiée par les vomissements. Le Flux d'absorption intestinale varie suivant l'état de réplétion et de motricité du tube digestif, de même qu'il varie en fonction de l'âge et du poids de l'individu ce qui a pour conséquence une modification des concentrations sanguines du toxique au niveau de ses points d'impacts en particulier : cerveau, myocarde.

La répartition des cas observés s'établit ainsi :

Chez - 42 sujets la dose ingérée est inférieure

1 Gramme

Chez - 9 autres elle est comprise entre 1 et 2 grammes
enfin dans - 12 cas la dose ingérée est inconnue.

6°) EN FONCTION DES ASSOCIATIONS

L'association des antidépresseurs à d'autres médicaments a été notée dans 18 cas (28%); (Voir tableau I4)

En résumé on retrouve :

- 10 associations avec des Anxiolytiques
- 4 " " " Phénothiazines
- 3 " " " Hypnotiques non Barbituriques
- 1 " " " Barbituriques

Dans aucun cas il n'est retrouvé la combinaison tant redoutée l'association avec les Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (I.M.A.O.) Quatre cas ont été signalés par Fréjaville en 1965, sans mortalité

// A B L E A U XXX

OPIPRAMOL + GYNERGENE MIGRISTENE	1 cas
OPIPRAMOL + ELAVIL	1 cas
OPIPRAMOL + VALIUM + MOGADON	1 cas
OPIPRAMOL + PHENERGAN	1 cas
OPIPRAMOL + NOZINAN	1 cas
IMIPRAMINE+ VALIUM MERINAX	1 cas
AMITRIPTYLLINE + MOGADON	1 Cas
AMITRIPTYLLINE + VALIUM	1 cas
AMITRIPTYLLINE + PERTOFRAN NOZINAN	1 Cas
TRIMIPRAMINE + VALIUM	2 cas
TRIMIPRAMINE + VALIUM NOZINAN	1 cas
CLOMIPRAMINE + TRANXENE	1 cas
DESIPRAMINE + VALIUM + NOZINAN	1 cas
DESIPRAMINE + MOGADON	1 cas
DESIPRAMINE + VALIUM	2 cas
IMIPRAMINE + OPTANOX	1 cas
TOTAL	18 Cas

17- T U D E 17 N A L Y T I Q U E

17) E S

(17) B S E R V A T I O N S

=====

L'étude des 63 cas d'intoxications observés mettent en évidence deux groupes importants de désordres:

Sur le plan neurologique

Sur le plan cardio-vasculaire

SUR LE PLAN NEUROLOGIQUE

Les signes fréquemment rencontrés sont :

Les troubles de la conscience : Comas 21

Obnubilation 28

Les troubles des réflexes : 32 cas

1) Les troubles de la conscience

a) Les comas

Ils sont au nombre de 21 parmi lesquels

nous retrouvons : 7 comas profonds

14 comas vigils

Dans les 21 cas observés, il ne nous a pas été possible de déterminer l'heure du coma d'autant celle de l'ingestion du toxique était ignorée la plupart du temps.

L'anamnèse a permis de mettre en évidence la cause du coma pour les 21 comas observés :

- Dans 8 cas (soit 38% environ) il s'agit d'une association d'un anti-dépresseur avec d'autres substances (voir tableau V)
- Dans 13 cas (soit 62% environ) l'anti-dépresseur est seul en cause.

L'analyse des 7 comas profonds permet de noter que :

- Dans 3 cas l'amitriptylline est responsable
- Dans 2 cas l'amitriptylline Elavil®.)
- Dans 1 cas la clomipramine
- Dans 1 cas l'opipramol

(voir tableau VI)

Il est à signaler que l'installation du coma a été constatée d'emblée dans 6 cas et que dans le dernier il s'est installé 3 heures après.

Il est à noter que des troubles à type d'hyperexcitabilité neuro-musculaire ont été retrouvés associés à ces comas :

T A B L E A U V a

N ^o d'obs	ANTIDEPRESSEURS	ASSOCIATION
1	IMIPRAMINE 2,5g	VALIUM 200mg MERINAX 6,4g
1	IMIPRAMINE 750 mg	OPTANOX 600 mg
1	DESIPRAMINE 875 mg	VALIUM 250 mg
1	DESIPRAMINE 1g	MOGADON 100 mg
1	TRIMIPROMINZ 5mg	VALIUM 35mg
1	OPIPRAMOL 2,5 g	ELAVIL 750 mg
1	AMITRIPTYLLINE 500 mg (Laroxyl*)	MOGADON ?
1	AMITRIPTYLLINE 375 mg (Laroxyl*)	PERTOFRAN 425 mg NOZINAN 225 mg

TABEAU DES INTOXICATIONS AVEC COMA DUES A UNE ASSOCIATION
AVEC ANTIDEPRESSEUR

// A B L E A U V b

AMTRIPTYLLINE (LAROXYL)	8 cas	50 à 1 g
OPIPRAMOL	2 cas	1, 50 g
IMIPRAMINE	1 cas	350 mg
AMITRIPTYLLINE (ELAVIL)	1 cas	625 mg
CLOMIPRAMINE	1 cas	500 mg

Tableaux des intoxications avec coma dues à
un antidépresseur.

TABLEAU - VI

A G E	ANTIDEPRESSEURS	DOSE INGEREE	ETAT A L'ENTREE
1 an 1/1	CLOMIPRAMINE	500 mg	Coma d'emblée
5 ans	AMITRIPTYLLINE (ELAVIL)	625 mg	Coma 3 heures
17 ans	AMITRIPTYLLINE (LAROXIL)	500 mg	Coma d'emblée
21 ans	AMITRIPTYLLINE	?	Coma d'emblée
23 ans	OPIPRAMOL (ELAVIL)	2,5 g	Coma d'emblée
26 ans	AMITRIPTYLLINE PERTOBRAN NOZINAN	375 mg 425 mg 225 mg	Coma d'emblée
	IMIPRAMINE MERINAX VALIUM	2,50 g 6,4 200 mg	Coma d'emblée

TABLEAU REPRESENTANT LES COMAS PROFONDS

- Mydriase :	4 cas
- Convulsions :	3 cas
- Babinski bilatéral	1 cas
- Agitations :	4 cas

Les doses relevées au cours de ces états sont :

- 14 cas la dose était inférieure à 1g soit 66%
- 1 cas la dose était comprise entre 1 g et 2 g (6%)
- 2 cas la dose était comprise entre 2G et 3g (9%)
- 4 cas où la dose était inconnue (19 %)

Les obnubilations

Dans 28 cas soit 44% environ nous avons eu un léger trouble de la conscience à type d'obnubilation (tableau VII)

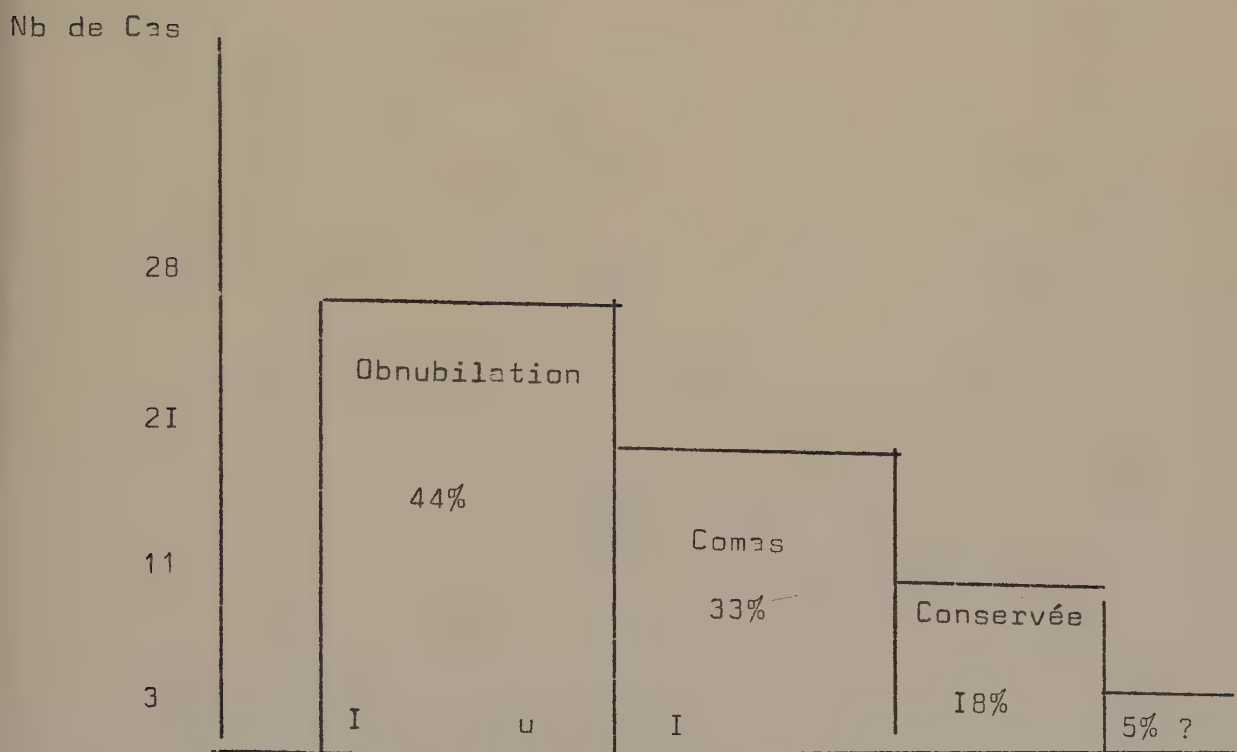
Le toxique en cause était dans : 22 cas (Anti-dépresseur seul)

6 cas (Anti-dépresseur associé
à d'autres produits

c) Dans 11 cas la conscience était conservée

d) Dans 9 cas nous avons relevé des états d'agitation

(Tableau VIII)



Les différents états de conscience à l'entrée

T A B L E A U V I I I

AMITRIPTYLLINE (LAROXYL*)	5 cas	50 à 1 g
AMITRIPTYLLINE (ELAVIL*)	2 cas	250 mg
TRIMIPRAMINE VALIUM	1 cas	40 mg 20 mg
OPIPRAMOL	1 cas	?

Toxiques et doses relevés dans les cas d'agitations

-----:-----:-----

2/ Les Troubles des Réflexes

a) Hypertonie Ostéo-tendineuse.

Elle fut retrouvée dans 20 cas (31 %)

b) Hypotonie Ostéo-tendineuse.

Nous la retrouvons dans 12 cas (19%)

A noter que dans 8 cas les réflexes étaient franchement abolis : Ils correspondaient aux comas.

Dans les autres cas ils n'étaient que diminués.

c) Contone Plantaire

Nous avons relevé la présence de 2 cas de

Babinski bilatéral - OPIRAMOL : 1,250 Gr

- AMITRIPTYLLINE

- (LAROXYL) dose inconnue

d) Les Réflexes étaient Normaux dans les 18 cas (19%)

3°) MYDRIASE BILATERALE

Nous avons dénombré, 6 cas de mydriase bilatérale, dont 4 associés à un coma.

Les produits utilisés sont: OPIPRAMOL

IMIPRAMINE 2,5g associé aux
Valium
200 mg
Mérinax 6
4gr

AMITRIPTYLLINE : Dose inconnue

DESIPRAMINE : 875mg (associé au Valium 250mg)

AMITRIPTYLLINE (ELAVIL*) 60mg (?) 2cas

4) Convulsions

Nous avons retrouvé 4 cas de convulsions dont 3 associés à un coma. Le produit responsable est

OPIPRAMOL 2 cas Dose ?

CLOMIPRAMINE 1 cas Dose : 500 mg

AMATRIPTHLLINE 1 cas Dose : 500mg

Dans 3 cas les convulsions étaient signalées au moment de l'admission tandis que dans 1 cas elles sont survenues 2 heures après (Intoxication par CLOMIPRAMINE)

B) SUR LE PLAN CARDIO-VASCULAIRE

L'atteinte cardio-vasculaire a été évidente car elle a été objectivée par :

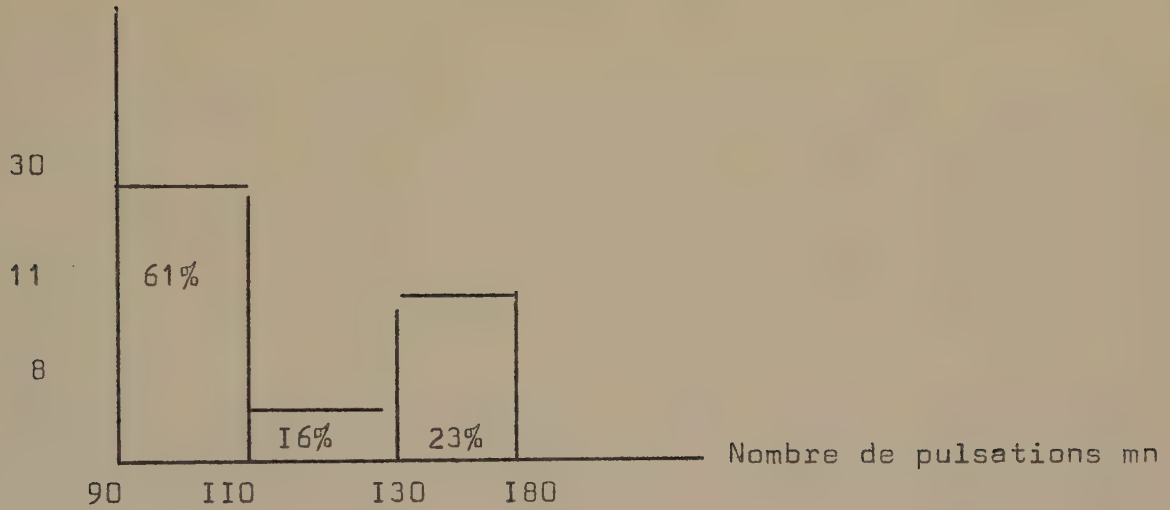
- UNE tachycardie durable
- Une tendance à la chute tensionnelle
- Une perturbation de l'électro cardio-gramme

1) TACHYCARDIE

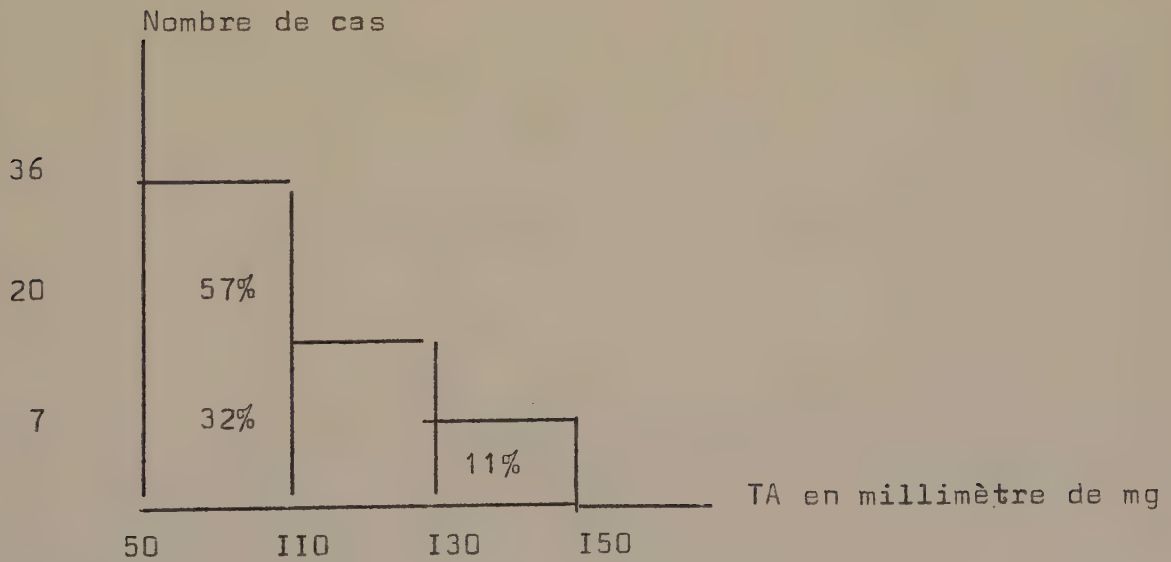
Elle a été retrouvée dans 49 cas soit 77% environ des observations étudiées. C'est une tachycardie durable, régulière variant de 90 à 180 pulsations/minutes

(Voir tableau IX)

/ / A B L E A U . X
 =====



NB de cas en fonction des pulsations

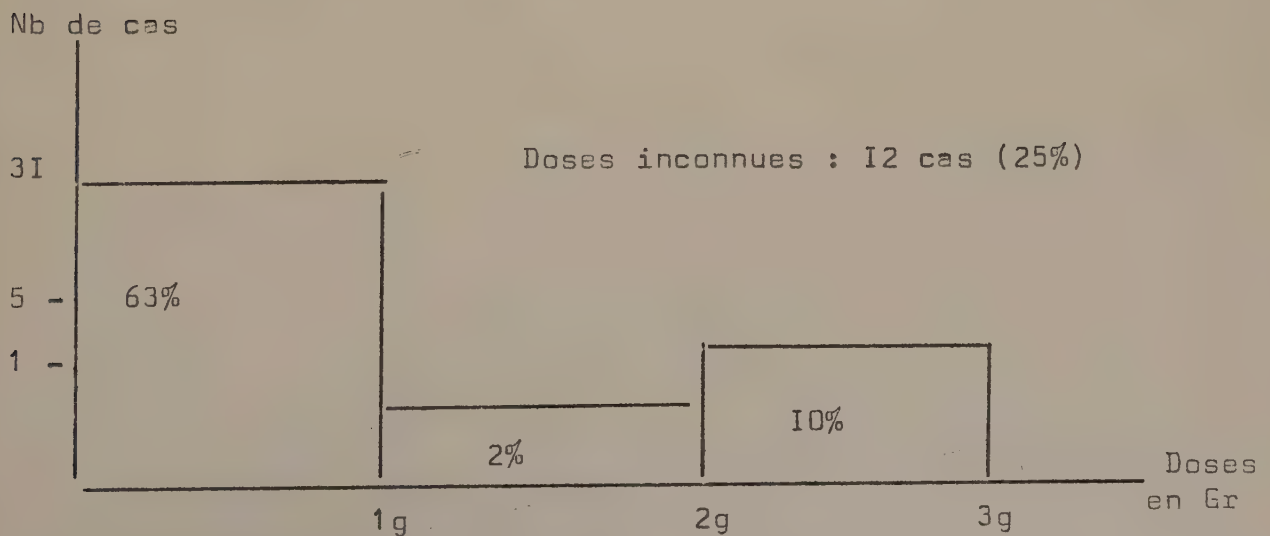


VARIATIONS DE LA T.A. RELEVÉES AU COURS
DES INTOXICATIONS.

// A B L E A U I X

AMITRIPTYLLINE (LAROXYL*)	15 cas	50 mg 1 g
IMIPRAMINE	8 cas	100mg- 2,50 g
OPIPRAMOL	14 cas	750mg- 3 g
DESIPRAMINE	4 cas	30 mg - 1g
TRIMIPRAMINE	3 cas	5 mg - 600mg
AMITRIPTYLLINE (ELAVIL*)	4 cas	25 mg - 62mg
CLOMIPRAMINE	1 cas	500 mg
AU TOTAL	49 cas	

Les toxiques responsables des tachycardies (Seuls et associés)



Nombre de tachycardies en fonctions de la dose

- b) Dans 9 cas le pouls a gardé des valeurs normales
- c) A noter que dans 2 cas nous avons retrouvé une bradycardie qui a duré plus de 2 heures

1^{ere} OBSERVATION

Il s'agit de A.Z. âgée de 24 ans admise pour intoxication. Elle a ingérée Insidon 500mg ; Gynergène 10 cp Migistène ; 100mg

A l'entrée : Conscience conservée

R.O.T. normaux

T.A. 12/6

Pouls 66/mn

Le lendemain : T.A. / 13/6

Pouls : 60/mn

E.C.G.: Rythme sinusal à 55/Mn

malade sortie

2^{ème} OBSERVATIONS

Mr D.C. âgé de 40 ans a été admis pour intoxication. Il a ingéré 1,750 gr d'Opipramol (Insidon*).

A l'entrée : Somnolence

Réflexe Otéo-tendineux

Ten. artérielle 11/8

Pouls : 68/mn

Le lendemain : Pouls 80/mn

Electro-Cardiogramme : Normal

Malade sorti

2/ VARIATION DE LA TENSION ARTERIELLE

Il a été constaté une baisse de la tension artérielle dans 36 cas soit environ de 57%

(Voir tableau X)

Les tensions enregistrées se répartissent ainsi

- 36 inférieure à 11
- 20 comprise entre 11 et 13
- 7 supérieure à 13

Nous avons par ailleurs noté 1 cas de collapsus d'emblée

avec Pouls impronable

→ T.A : 5

Le toxique en cause était l'Imipramine 2,5g associé
au VALIUM /200 mg au MERINAX 6,4 g

L'évolution chez ce malade a été fatale.

3) LES MODIFICATION ELECTRO-CARDIOGRAPHIQUES

(voir tableaux)

Nous n'avons malheureusement pu enregistrer que 21 électrocardiogrammes .

20 seulement étaient de bone qualité.

Parmi eux 7 étaient normaux l'étude des 13 autres nous permis de relever quelques modifications dont les principales sont:
des troubles de la conductibilité des troubles de l'excitabilité

II A B L E A U X I

<u>A G E</u>	<u>P R O D U I T</u>	<u>D O S E</u>	<u>INTERPRETATION C.G.</u>
2 ANS	OPIPRAMOL	?	Troubles de la repolarisation
3 ANS	AMITRIPTHLLINE (LAROXIL*)	?	Troubles de la repolarisation
20 "	DESIPRAMINE	1g	Rythme sinusal Inversion de l'onde T avec hypo voltage P.R. allongé
20	AMITRIPTHLLINE LAROXIL	25 mg	Micro-voltage généralisé Troubles de la repolarisation sur tout le tracé signes d'ischémie
21	OPIPRAMOL	3 mg	Rythme sinusal Tendance à la bradycardie Micro voltage

// A B L E A U XI

23	INSIDON ELAVIL	2,5g 750 mg	Rythme sinusal à 120/mn Onde T aplatie aplatie Aspect d'ischémie sous épicardique
24	OPIPRAMOL	?	Présence d'onde U Onde T haute de type vago- tonique
27	AMITRYTYLLINE		Tachycardie sinusale 120/mn
38	OPIPRAMOL GYNERGENE MIGRISTENE	500 mg 10 cp 100 mg	Rythme sinusal à 45/mn Onde T ample Aspects d'ischémie sous endocardique
49	DESIPRAMINE VALIUM	875 mg 250 mg	Rythme sinusal à 75/mn Hypovoltage Onde U vagotonique

a) Les troubles de la conductibilité (voir tracés)

- II ont été objectivés par des perturbations de la repolarisation, intéressant 6 tracés.

Nous remarquerons par ailleurs qu'il existe une corrélation entre le coma et les troubles de la conduction myocardique dans les 6 cas relevés.

- 4 concernant des comas soit 66%
- Un autre cas touche un sujet en état d'abnubilation
- Enfin le dernier cas s'est présenté chez un sujet agité.

Les toxiques en cause sont: AMITRIPTYLLINE 3 cas(500Mg
- (LAROXYL *) 600 mg ?)
- OPIPRAMOL 2 cas(2,5g)
- (INSIDON*)
- AMITRIPTYLLINE 1 cas(625mg)
(ELAVIL*)

Nous n'avons pas rencontré de blocs auriculo-ventriculaires, signalés par certains auteurs :

(FREJAVILLE - BENDOUIG - BISMUTH -)

b) Les troubles de l'excitabilité

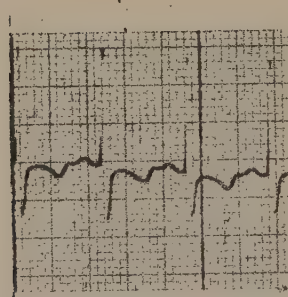
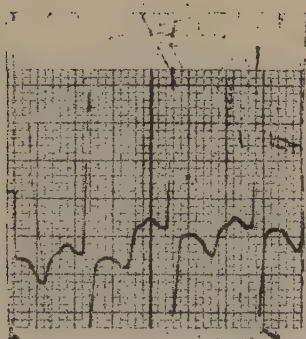
Ils ont été retrouvés sous forme de :

- Tachycardie sinusale : 5 Observations
- Rythme sinusal : 5 Observations



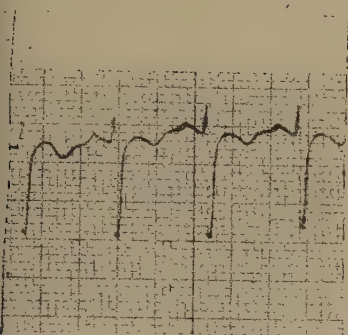
M. F. K.; 27 ans ayant absorbé 500mg de LAROXYL.

E.C.G.: V6 Aspects d'ischémie sous épigardique

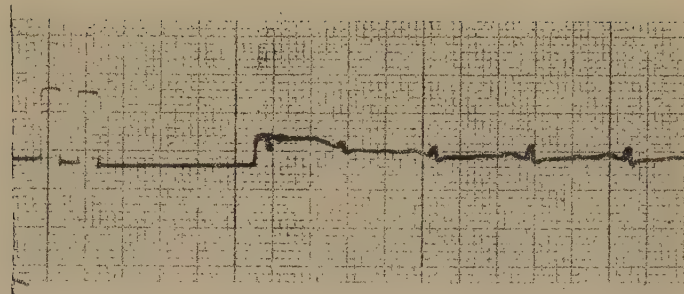


M.F. 2 ans .ingestion d'une quantité indéterminée
d'Insidon.

E.C.G.: Troubles de la repolarisation. V3 et V6



Tracé A

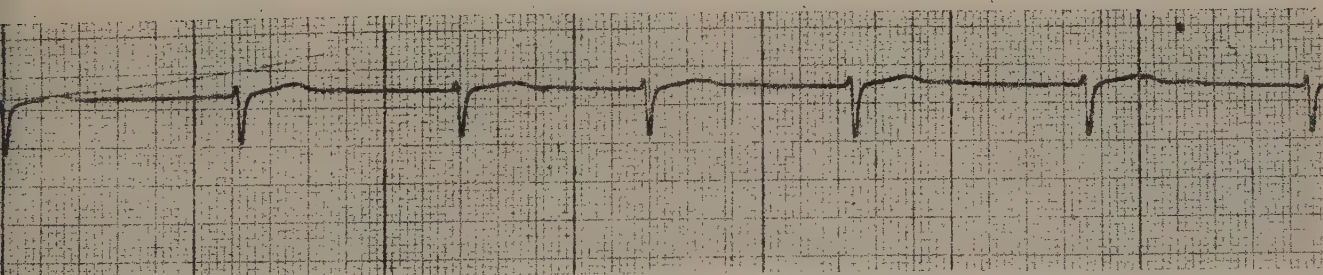


Tracé B

M^{lle} D.F. 20 ans a ingéré. 625 mg de Laroxyl

E.C.G.: Tracé A : Microvoltage en D1

Tracé B : Troubles de la Repolarisation.



Meilleure-Contrast

M^m K. F.Z. 21 ans a ingéré environ 3gr d'Insidon le 15/12/19..

E.C.G. du 18/12/19...: Tendance à la Bradycardie

qui persiste dans l'E.C.G. du 19/12/19..

Les toxiques responsables sont :

- Dans les tachycardie sinuésales :
 - Imipramine (Tofranil) 1 cas doses inconnue
 - Amitriptylline (Laroxil*)
 - Opipramol (Insidon *) 1 cas dose 2,5g
 - Désipramine (Pertofran *) 1 cas dose inconnue
- Dans les rythmes sinusoaux: Opipranol 3 cas dose 500 à 13g
 - Amitriptylline (laroxyl) 1 cas : 875 mg
 - Désipramine (pertofran) 1 cas dose 500 mg

Nous n'avons pas retrouvé les extra-systoles signalées par J. BENDOUIG.

A signaler 2 cas où l'E.C.G. montrait :

- Un aspect d'ischémie sous endocardique

Intoxication à l'opipramol 500 mg associé au Migris-tene 100 mg et au Gynergène 10 cp

- Un aspect d'ischémie sous 2picardique

Intoxication à l'Opipramol 2,5 g associé à l'Elavil
750 mg

B) SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

1) Nous avons pratiqué 8 ionogrammes sanguins qui nous ont montré à 5 reprises une hypokaliémie.
Les chiffres relevés figurent dans le tableau. XII

2/ Nous avons noté une variation de la réserve alcaline (R.A.) allant de 17 volumes à 65 volumes

- Dans 10 cas elle était inférieure à la normale.

- A signaler que dans 1 cas la R.A. au augmenté progressivement de 27 volumes à 56 puis à 62 volumes ; Le toxique responsable était : le Imipramine 2,5 g associé aux Valium 200 mg Mérinax : 6 , 4 g

3) Les autres constantes biologiques n'ont pas étaient modifiées, ou très peu.

C) AUTRES TROUBLES

Nous avons relevé dans 3 cas des douleurs abdominales diffuses. Elles sont apparues dans les suites évolutives chez des malades ayant eu des lavages gastriques.

Les toxiques en causes sont:-Trimipramine (Surmontil*)

-Désipramine 1g

-Opipramol 3 g

// A B L E A U XII

ANTI-DEPRESSEURS	DOSES INGEREES	KALIEMIE	E.C.G.
OPIPRAMOL	900 mg	3,25 m Eq	
OPIPRAMOL ELAVIL	2500 mg	3,50 m Eq	Trouble de la Repolari- sation
OPIPRAMOL	?	3,60 m Eq	Trouble de la Repolari- sation
OPIPRAMOL	500 mg	3,55 m Eq	./.
(LAROXYL) AMITRIPTYLLINE	500 mg	3,90 mg Eq	./.

Niveaux de la Kaliémie au cours des Intoxications.

ET TUDE SYNTHETIQUE

ES

BSERVATIONS

=====

De cette analyse il se dégage les points suivants;
1°/ Comme il est signalé, 45 fois le produit en cause a été seul incriminé.

Ce sont surtout: 1'Opipramol (Insidon*) 16 cas

1'Amitriptylline (Laroxyl*) 14 cas

Les autres antidépresseurs avec dosages respectifs figurent dans le tableau XIII.

2°) L'étude clinique permet de dégager les remarques suivantes

a) Les convulsions

Elles n'ont été retrouvées que dans les observations où les Imipramines étaient seules utilisées.

b) Les hypokaliémies

4 cas d'hypokaliémie sont notés parmi lesquels 3 fois l'antidépresseur est seul employé et 1 fois où il est associé avec un autre produit.

c) Les agitations

Parmi 9 sujets qui ont présenté une agistation nous retrouvons 8 fois la responsabilité seule de l'antidépresseur.

3°) L'étude globale des différentes manifestations cliniques

nous permet de répartir les intoxications en 6 groupes.

(Voir tableau XIV)

Groupe : I - 13 cas

Groupe : II - 8 cas

Groupe : III - 14 cas

Groupe : IV - 16 cas

Groupe : V -- 9 cas

Groupe : VI -- 3 cas

....

// A B L E A U XIII

=====

Antidépresseurs	Nombre de cas	Doses
Opipramol	16	500mg - 3g
Amitriptylline (Laroxyl*)	14	250mg - 1g
Imipramine	7	100mg - 750mg
Amitriptylline (Elavil*)	5	60mg - 750mg
Trimipramine	2	150mg - 600mg
Clomipramine	1	5mg

Tableau des intoxications dûes aux
Antidépresseurs seuls

/// A B L B A U X X IV
=====

Groupe	Tachy cardie	Hypo T.A	Comas	Rot Diminu	Mydria se	Convul sions	Babins Ki
I	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////
II	///////// /////////	///////// /////////	///////// /////////				
III	///////// /////////	///////// /////////					
IV	///////// /////////						
V		///////// /////////					

Tableau representant les differents groupes
d'Intoxications et les principaux signes cliniques
correspondants.

(Antidepresseurs seuls et associes)

1er Groupe

TOXIQUES	NOMBRE DE CAS	DOSES	ASSOCIATIONS
Amitriptylline (Laroxyl*)	7	250mg	1cas: Mogadon: 100mg
Opipramol	2	2,50 g	Elavil; 750mg
Imipramine	I	2,50 g	Valium/200 mg Merinax: 6,4g
Clomipramine	I	500 mg	
Désipramine	I	875 mg	VALIUM :250 mg
Amitriptylline	I	625 mg	
Total	13 cas		

II comprend les toxiques ayant montré un tableau clinique le plus complet avec en particulier :

- Troubles cardio-vasculaires
- Coma
- Mydriase;convulsions.

Les antidépresseurs responsables de ces intoxications figure dans le tableau ci-dessus (XV)

2ème Groupe

II intéresse les antidépresseurs ayant entraîné des troubles cardio-vasculaires associés à des troubles de la conscience en particulier au coma.

T O X I Q U E S	NB DE CAS	DOSE	ASSOCIATIONS
AMITRIPTYLLINE	3	500 mg à 1g	PERFOFRAN 1 g. NIZINAN: 225mg
IMIPRAMINE	2	350mg à 750mg	OPTANOX 600mg
DESIPRAMINE	1	1 g	MOGADON 100mg
TRIMIPRAMINE	1	5 mg	VALIUM 350mg
OPIPRAMOL	1	1,5 g	
	8 cas		

3ème Groupe

La symptomatologie clinique dans ce groupe est réduite aux seuls troubles cardio-vasculaires sans troubles neurologiques.

Les répartitions des toxiques en cause est représentée dans le tableau ci-dessous.

TOXIQUE	NB DE CAS	D O S E S	ASSOCIATIONS
OPIPRAMOL	6	750 à 2,50 g	VALIUM: 10 mg MOGADON : ?
AMITRIPTYLLINE	3	100 mg	VALIUM : 10mg
AMIPRAMINE	2	100 mg et?	./.
TRIMIPRAMINE	1	375 mg	./.
AMITRIPTLLINE	1	60 mg	
DESIPRAMINE			./.
	14 cas		

4ème Groupe:

Dans ce groupe nous remarquons que la seule perturbation clinique réside en une tachycardie.

Les antidépresseurs responsables de ces intoxications figurent dans le tableau ci-dessous.

ANTIDEPRESSEURS	NB DE CAS	DOSES	ASSOCIATIONS
OPIPRAMOL	6	750mg à 3g	NOZINAN 125mg
AMITRIPTYLLINE	3	500mg à 625mg	./.
IMIPRAMINE	3	250mg à 750mg	./.
AMITRIPTYLLINE (ELAVIL)	2	250mg	./.
TRIMIPRAMINE	1	600mg	./.
DESIPRAMINE	1	300mg	VALIUM 40mg NOZINAN 15cp
	15 cas		

5ème Groupe

Dans ce groupe ne sont représentés que les intoxications qui se sont traduites par une hypotension (voir tableau)

ANTIDEPRESSEURS	NB DE CAS	D O S E S	ASSOCIATIONS
OPIPRAMOL	4	500mg à 1,75mg	PHENERGAN 125mg
TRIMIPRAMINE	2	40mg	VALIUM 20mg
IMITRIPTYLLINE	1	750mg	
CLOMIPRAMINE	1	250mg	TRANXENE 30mg
IMIPRAMINE	1	375mg	
	9 cas		

6ème Groupe

Ce dernier groupe correspond aux intoxications sans aucune manifestations clinique

II comprend 3 cas dont les produits en cause sont :

- AMITRIPTYLLINE (LAROXIL) 250 mg
- OPIPRAMOL (INSIDON) 750 mg
- INSIDON 500 mg associé aux GYNERGENE-MIGRISTENE

Ceci permet de conclure que l'Opipramol (Insidon*) à moins de 750mg et l'Amitriptylline (Laroxyl*) à moins de 250 ne donnent pas de symptomatologie clinique particulière

4°) Des différentes considérations étudiées dans les chapitres précédents en particulier des notions pathogéniques et des constatations clinique, il se dégage que la gravité de l'intoxication par les antidépresseurs tient à leur impact cardiaque qui fait la gravité de l'intoxication. Aussi nous avons tenté une analyse à partir de ces observations des troubles cardiaques notés chez les malades hospitalisés dans le service de réanimation en considérant les critères suivants:

La nature des toxiques, les troubles de l'excitabilité, les troubles de la conduction, les chiffres de la tension artérielle et l'électrocardiogramme.

La lecture du tableau XVI montre la prédominance de la tachycardie et de l'hypotension.

77 TABLEAU DES TOXIQUES RESPONSABLES DES TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES

TOXIQUES	Nb de cas	Tachycardie	Bradycardie	Tr.Con duc	Hypoten sion	E.C.G.
AMITRITYLLINE (CLAROXYL)	16 cas	+	0	+	+(13cas)	3cas TR Repolarisa tion
OPIRAMOL (INSIDON)	19	+(15cas)	+(2cas)	+	+(13cas)	5 cas
IMIPRAMINE TOFRANIL*)	9	+(8cas)	0	+	+(6cas)	0
AMITRITYLLINE (ELAVIL*)	5	+(4cas)	0	0	+(3cas)	0
TRIMIPRAMINE (SURMONTIL*)	5	+(3cas)	0	0	+(4cas)	0
DESIPRAMINE (PERTOFRAN*)	4	+	0	0	+(cas)	2 cas
CLOMIPRAMINE (ANAFRANIL*)	2	+(1cas)	0	0	+	0

-0-  V O L U T I O N -0-
=====

-0-

: Elle a été satisfaisante dans 96% des cas.

Nous n'avons eu en effet à déplorer que décès sur 63 (4%)

A) LES INTOXICATIONS A EVOLUTION REGRESSIVE.

Elles ont intéressé : 45 intoxications volontaires

15 intoxications accidentelles

Les doses ingérées se répartissent de la façon suivantes : (Tableau

TOXIQUES	NB DE CAS	D O S E	ASSOCIATION
OPIPRAMOL	18	500mg à 1g	4
AMITRIPTYLLE (LAROXYL*)	17	50mg à 1g	3
IMIPRAMINE	7	100mg à 750mg	0
AMITRIPYLLINE (ELAVIL*)	6	60mg à 750mg	0
TRIMIPRAMINE	5	40mg à 600mg	3
DESIPRAMINE	5	300mg à 1g	4
CLOMIPRAMINE	2	250mg à 500mg	1
	60 cas		16

Nous avons : 41 cas dont la dose est inférieure à 1g

- 8 cas dont la dose se situe entre 1g et 3g

- 11 cas dont la dose est inconnue.

En général la régression du coma a été assez rapide elle se faisait dans les 6 heures qui suivaient, tandis que les troubles cardiovasculaire persistaient. La tension artérielle devenait normale dans les 24 heures et les troubles de l'excitabilité disparaissaient à la 36ème heures environ.

La guérison a été totale et aucun malade n'a présenté de séquelles à sa sortie.

La durée d'hospitalisation permet de donner une idée de l'évolution: Parmi les 60 observations il a été constaté que :

20 malades ont été hospitalisés pendant 24 heures

19 malades sont restés dans le service près de 48 heures.

Les autres cas figurent dans le tableau ci-après

A signaler :

1^o) Observation : 1 enfant de 3 ans et 1/2 pendant 6 jours dans un état d'obnubilation avec tachycardie et hypokaliémie (intoxication au LAROXYL*)

2^o) Observations : Un enfant de 5 ans est resté 7 jours. Celui-ci est entré dans un état de coma vigile à la suite d'ingestion de 50mg de LAROXYL*

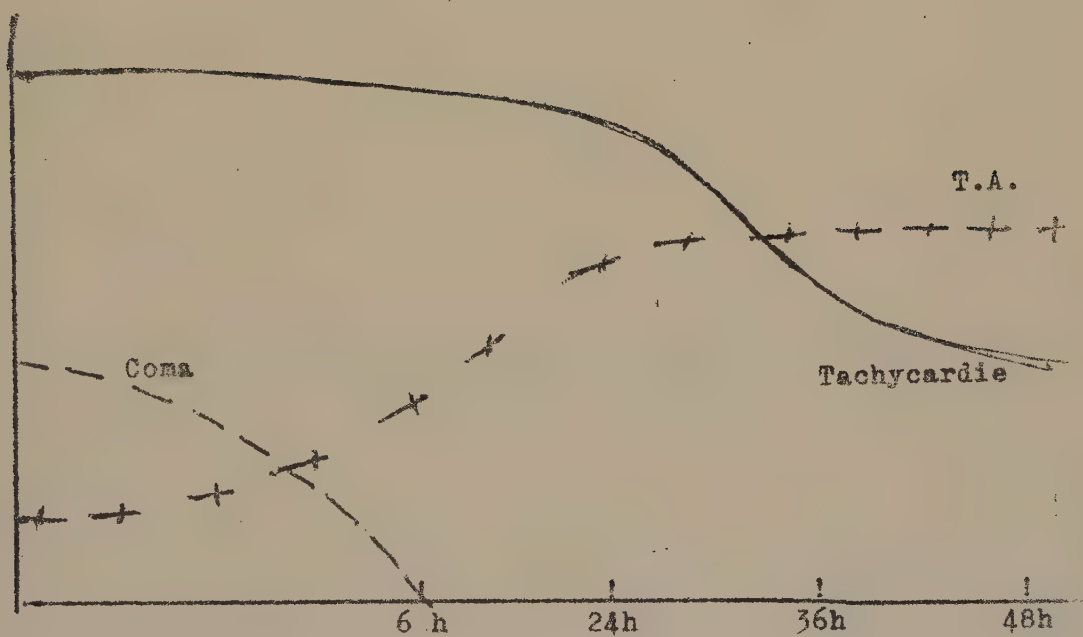
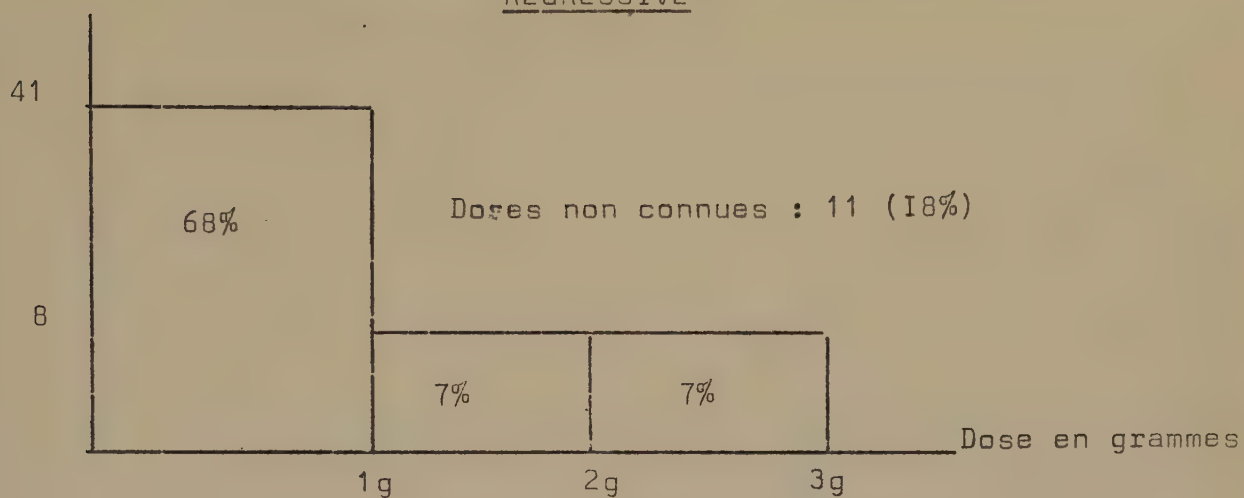
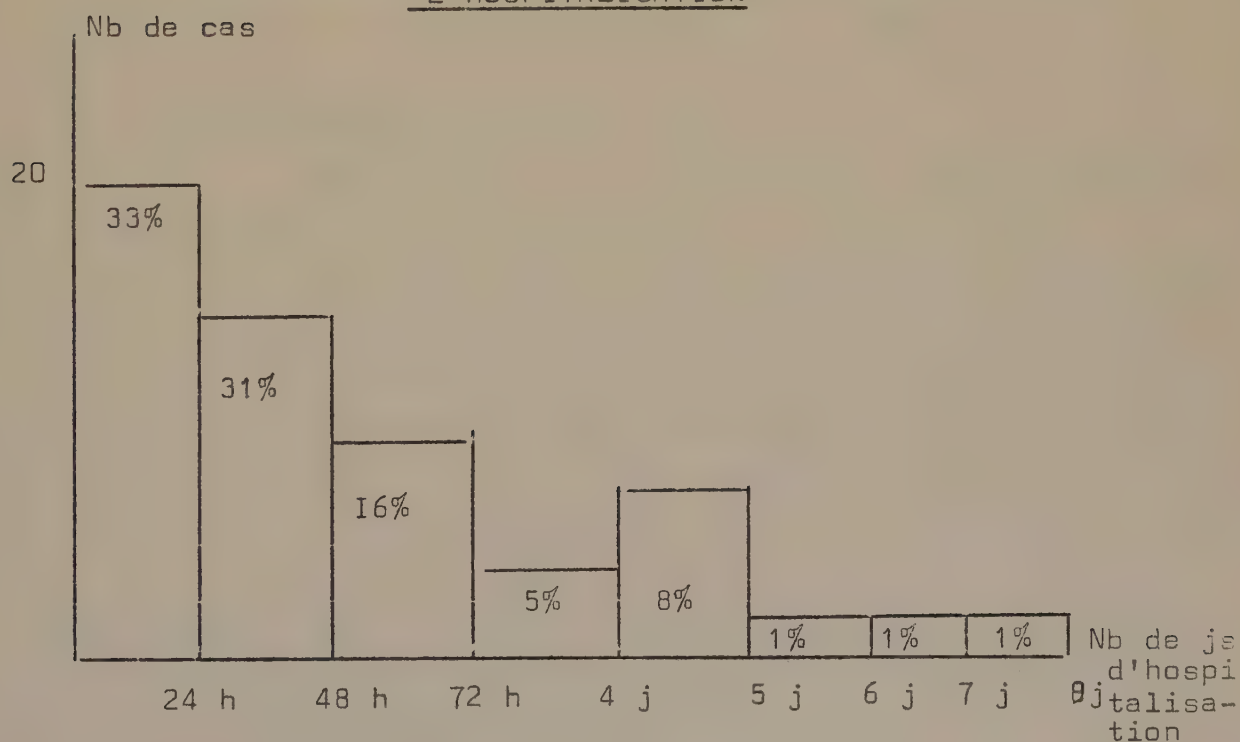


Tableau représentant la régression des troubles
Cardio-vasculaires et Neurologiques

TAUX RELEVÉ DES INTOXICATIONS A L'ÉVOLUTION
REGRESSIVE



NOMBRE DE CAS RELEVÉ EN FONCTION DE LA DURÉE DE
L'HOSPITALISATION



3°) Observations : Il s'agit d'un adulte qui est resté 9 jours dans le service à la suite d'ingestion (INSIDON*2,5g associé à l'ELAVIL*) et qui a été admis dans un coma profond. Celui-ci a présenté le 2ème jour un arrêt respiratoire dans pendant 2 jours.

Au 9ème jour il est sorti complètement rétabli.

B) LES INTOXICATIONS A EVOLUTION MORTELLE

Nous étudierons successivement :

1) Le Toxique et la dose ingérée.

2) L'âge des sujets

3) Le tableau clinique et la thérapeutique

1°) La toxique et la dose ingérée

- Dans un cas le toxique en cause était l'OPIPRAMOL est la dose ingérée est inconnue.

- Dans les 2 autres l'Antipresseur était l'IMIPRAMINE

- - . Son taux était de 2,5g associé au Valium 200mg et au Mérinax 6,4g.dans un cas. Dans l'autre son taux était de 750mg associé avec l'Optanox 600mg.

2°) L'Age

Il s'agit un bébé de 2 ans dans un cas donc d'une intoxication accidentelle

- Dans les 2 autres il s'agit d'adulte de 25 et 55ans donc d'intoxications volontaires.

3°) Le Tableau clinique et Thérapeutique:

1°) Observation : A.R. âgé de 2 ans à ingéré une quantité indéterminée d'Opipramol à 18 heures. Elle s'est présentée au service de garde à 19 h 50 dans un état d'obnubilation

avec : Convulsions généralisées

- Encombrement bronchique avec apnées respiratoires
- Reflexes ostéo-Tendineux abolis
- Pouls à 140, pulsations /mn

- A 20 heures : Le traitement institué comportait:

- Massage cardiaque
- Ventilation assistée
- Aspiration gastrique après intubation
- Serum glucosé hypertonique.

- A 20 Heures 30 :

- Bradycardie importante puis arrêt cardiaque.

On pratique en massage cardiaque pendant 15 mn mais en vain ; le tracé électrique devient linéaire.

A 20 heures 50 décès . II est servenu donc 3 heures après l'ingestion du toxique.

2ème Observation. Mme T.F. âgée de 25 ans a pris l'IMipramine (750mg) associé à 500mg d'optanox.

II a été signalé seulement que la maladie ne présentait aucun signe de gravité à l'entrée.

Décédée le troisième jour avec arrêt cardiaque brutal.

3) Observation Mr. D.M. âgé de 54 ans a été admis dans le service après avoir ingéré de l'Imipramine 3,5g associé au Valium 200 mg et Mérinax 6,4 g.

La tableau clinique était surtout dominé à l'entrée par

- Des troubles neurologique -Coma vigil
 - Mydrase bilatérale
 - R.O.T. Abolis
 - R.Photo moteurs
abolis
- Des troubles cardio-vasculaires: Colapsus C.V.T.A.5
Pouls 116mn

Le traitement institué comportait: Néosynéphrine 2 amp

- Calcium 1 amp
- Rheomacrodex Tham
- Levulose

- Persistance du colapsus dans les 24 heures qui suivirent (T.A.9/5 pouls 96mn

- A la 36 heures le tableau clinique était apparemment inchangé lorsque brutalement s'est aggravé le colapsus et le malade présente alors un vomito ~~noir~~ **négro**.

A noter que la réserve alcaline n'a fait qu'augmenter progressivement passant de 27 volumes à 56 volumes et enfin à 62 volumes.

Le décès est donc survenu 48 heures après l'hospitalisation. (Voir tableau N° 3)

Conclusion / :

Dans les trois cas étudiés nous constatons le rôle prépondérant des troubles cardiaque-vasculaires dans la survenue du décès.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES INTOXICATIONS MORTELLES.

Age	H.d'arrivée à l'hôpital après ingestion	Toxique et association	Clinique	Traitement		Heure du décès
2 ans	1 h 50 mn	OPIPRAMOL (INSIDON*) dose?	Coma vigil convulsions pouls : 140/mn	Massage cardiaque ventilation assistée Aspiration gastr.	Collapsus Cardio-	1 heure
25 ans	?	IMIPRAMINE 750 OPTANAX 600 mg	RAS	?	Arrêt car	72 heures
54 ans	1 heure	IMIPRAMINE 2,5g VALIUM 200mg MERINAX 6,4g	-Coma -Mydriase bilat- -Collapsus -ROT abolis -Réflexe photo- moteur abolis	-Néosynéphrine - Rhéomacrodex - Tham	- Aggravation brutale du collapsus - Vomito-négro	48 heures



H E R A P E U T I Q U E

=====

=====

Le traitement de ces intoxications a un double but: -

- Le premier intéresse le maintien en équilibre de toutes les fonctions vitales de l'organisme (respiratoire, cardio-circulatoire, rénale, équilibres hydro-électrolytique et énergétique).

- Le deuxième concerne l'aspect particulier de cette intoxication où trois gestes doivent prédominer:

 - / L'élimination du toxique

 - La correction des troubles cardio-circulatoires

 - L'arrêt des convulsions.

C'est ce deuxième point que nous allons surtout développer.

ELIMINATION DU TOXIQUE

L'élimination du toxique se fera :

par le lavage gastrique et l'épuration rénale

1°) Le lavage gastrique :

Si le sujet est conscient et si la prise du toxique n'excède pas huit heures, un lavage gastrique abondant (jusqu'à 30 litres d'eau), permet d'en éliminer une grande partie.

Tous les auteurs sont d'accord sur ce point (Frégaville, Bismuth).

Le lavage gastrique a été pratiqué chez 23 malades (36%)dont un après intubation: celle-ci a intéressé un enfant de 5 ans qui se trouvait dans un coma profond.

L'aspiration gastrique n'a été utilisée que dans un seul cas.

Actuellement il a été démontré que l'action anticholinergique des antidépresseurs inhibe le péristaltisme digestif entraînant une lenteur de leur absorption d'où l'intérêt de l'évacuation gastrique même lorsque celle-ci intervient tardivement

2°) L'épuration rénale

C'est le traitement de choix lorsque le fonctionnement rénal est satisfaisant.

La diurèse osmotique a été pratiquée 46 fois (73%)

Nous avons utilisé pour cela :

- Le soluté glucosé hyperthonique à 15 et 30 %
- Le soluté glucosé isotonique.
- Parfois le soluté de mannitol à 10% (seulement à 3 reprises).

Nous avons perfusé entre un litre et six litres par 24 heures, selon le poids du sujet.

Bien entendu dans la mesure du possible, une surveillance assez stricte du bilan biologique, en particulier de l'ionogramme sanguin est pratiquée

TRAITEMENT DES TROUBLES CIRCULATOIRES

1°) Les troubles de la conduction:

II ont été justiciables du lactate de sodium. Celui-ci a été utilisé dans six cas.

Le mécanisme de l'effet du lactate de sodium n'est pas totalement élucidé. Il semble qu'il y aurait un effet compétitif au niveau du myocarde entre le sodium apporté massivement (ou un électrolyte ?) et un métabolite du toxique. L'alcalinisation ainsi réalisée pourrait de même être responsable de l'amélioration (C.BISMUTH).

Les travaux expérimentaux récents de PRUDHOMMEAUX et LECHAT semblent apporter la preuve que l'ion sodium est directement en cause.

2°) Les Troubles de l'excitabilité

Ils ont été bénins et n'ont pas nécessité de médication particulièrement.

3°) La collapsus cardio-vasculaire :

Chez 20 intoxiqués, nous avons administré des toni-cardiaques en particulier : l'Heptamyl

Le Pressyl.

- Ils ont été employés à la dose de 1 à 2 ampoules par jour.

- Dans un cas, le massage cardiaque externe a dû être pratiqué mais le sujet est malheureusement décédé dans un état de collapsus cardio-vasculaire irréversible.

TRAITEMENT DES TROUBLES RESPIRATOIRES

A signaler un cas d'arrêt respiratoire (sans trouble cardiaque) intervenu brusquement au cours d'une évolution favorable, qui a nécessité une assistance respiratoire pendant deux jours après quoi le sujet s'est complètement rétabli.

TRAITEMENT DES TROUBLES ELECTROLYTIQUES

L'apport électrolytique a été constant, à l'état de chlorure de sodium et de chlorure de potassium, sous forme de solutés injectables.

A signaler le cas d'un enfant de 3 1/2 qui a été traité par la soludactone en raison d'une kaliémie basse : 3,9 Eq.

L'emploi de celle-ci préconisé par A.LARCAN, permet par son action antialdostéronique de restaurer plus facilement le capital potassique.

Précisions que dans 62 % des cas d'intoxication observés, le K et Na sanguins sont diminués.

La soludactone a été employée avec succès dans un seul cas. L'absence d'observations supplémentaires de nous permet pas de tirer des conclusions.

TRAITEMENT DES CONVULSIONS

Actuellement il est admis que les imipramines et ses dérivés ont une action convulsivante (VERDEAUX)

Par ailleurs, nous le constatons dans les observations étudiées en notant que dans les cas qui nous intéressent le toxique était utilisé. Aucun cas n'a été signalé dans les associations du toxique.

L'utilisation du valium a donné d'excellents résultats dans les 4 cas où il a été administré. Nous avons relevé une cessation rapide des phénomènes convulsifs.

Certains auteurs préconisent l'emploi de l'Hémineurine (G. LAUAG et P.MICHON).

-0-



O N C L U S I O N

=====

=====

L'intérêt de cette étude s'avère multiple ;

1) Elle nous permet de relever la difficulté de connaître la quantité exacte du toxique d'où l'impossibilité de déterminer la dose létale.

Il semble qu'il existerait une susceptibilité individuelle extrêmement variable car nous avons observé des cas où les doses ingérées étaient importantes (jusqu'à trois grammes) et qui n'étaient pas mortels.

2°) La prédominance et la gravité des troubles cardiaques qui déterminent le pronostic d'où la nécessité d'une surveillance sévère en particulier la mise en place des maladies sous monitoring et la demande régulière d'un bilan électrolytique pour corriger d'éventuels troubles, en particulier la déplétion potassique.

3°) L'introduction dans la thérapeutique de la SOLUDACTONE, qui permet un rétablissement rapide des désordres électrolytiques, en particulier la prévention ou la correction de l'hypokaliémie, est une arme qui semble donner d'excellents résultats.

4°) Le danger de l'association des antidépresseurs.

a) Au cathécolamine

b) Aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase

c) A la digitaline

d) A l'Alcool

5°) L'intérêt du traitement par le lactable soude dans le traitement des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

6°) Les intoxications massives par ces Antidépresseurs n'ont pas modifié l'état mental des malades. Pour MILLOW. R les imipramines et leurs dérivés libèrent la composante anxieuse et permettent aux idées de suicide de venir à réalisation d'ou la nécessité d'associer des anxiolytiques à toute cure de thymoleptique dans les syndromes prémélancoliques.

7°) Le danger auquel nous nous exposons depuis l'emploi de ces produits en particulier en dehors des milieux psychiatriques.

8°) Enfin le danger de laisser ces produits à la portée des enfants.

+++++

□--□

 I B L I O G R A P H I E

=====

ALTEROCHE(d'), VIGOUROUX et DOUSSINET P.- Nouvelle observation d'intoxication aiguë par le laroxyl.- Ann.méd.-psychol., oct.1966,124, N° 3, 371.

ANGLADE,FRÄILLON, DACHARY et RICHOU.- Intoxication suraiguë par ingestion massive d'imipramine.- Ann.-psychol., fév.1963, 121, N° 2, 262-265.

BISMUTH C., BODIN F., PEBAY-PEROULA F. et FREJAVILLE J.P.- Intoxication par l'imipramine avec insuffisance cardiaque aiguë. Intérêt du lactate de soude.- Presse méd., 7 déc.1968. 76, N° 48, 2277-2278 (Bibliogr.)

BISMUTH C.,FREJAVILLE J.P. et NICAISE A.M.- Des taux de l'imipramine et de ses dérivés au cours d'une intoxication aiguë.- Bull.Méd. légale, mars-av.1967, 10, N° 2,136.

BRETON J., CAROFF J. et DEROBERT L. Intoxication mortelle par ingestion d'opipramol (Insidon).- Ann.Méd.lég.,mai-juin 1964, 44,N° 3, 265-268 (Bibliogr.)

CASSANO G S.- SJDSTRAUD et HANSON F.- Psychopharmacologia-1965 - 8- 1 .

CASTAING R. et colo.- Sur neuf observations d'intoxication aiguë par l'imipramine.- Ann.méd.psychol., janv.1964, 1, N° 1, 144.

CASTAING R. et coll.- Sur 9 observations d'intoxication aiguë par l'Imipramine.- J.Méd.Bordeaux, fév.1964,141,N°2 279.

CASTAING R. et coll.- Intoxications aiguës par l'imipramine.- J.Méd. Bordeaux,av.1964 141, N°4,599-601 in Bull.Méd. lég., nov.1964 7,N° 6, 458-459.

EDWARDS J.- Surdosage fatal par l'imipramine.- Med.J.Australia, 14 mai 1966, 53 , N° 20, 839-840- (Bibliogr.).

EHRLY A.M. et BEYER E.- Intoxication aiguë par l'amitryptiline (Saroten) antidépresseur.- Münch.med.Wschr., 27 nov. 1964, 106, N° 48 2198-2201 (Bibliogr.).

EVREUX J.C., ARMAND J. et MTIN J.- Evolution clinique et biologique d'une intoxication aiguë par la chlorimipramine (anafranil R).- Bull.Méd.lég., janv.-fév. 1969, 12 N° 1, 37-40.

FANCHIOTTI G.L.- La réanimation dans l'intoxication par imipramine.- Minerva anest., déc. 1968, 34 N° 12, 1448-1459 (Bibliogr.).

FOURNIER P.E., MELLERIO F. (Mlle) et EFTHYMIU M.L. (Mme).- Etude expérimentale de l'intoxication aiguë par l'imipramine (électroencéphalographique-électrocardiographique) Anesth.Analg.Réanim: av.-mai-juin 1966, 23, N° 2, 263-269 (Bibliogr.).

FREJAVILLE J.P., EFTHYMIU M.L., MELLERIO F., FOURNIER E.

GERVAIS P., GORCEIX A., PROTEAU J. et GAULTIER. Cent cas d'intoxication aiguë par les dérivés de l'iminodibenzyle, imipramine, amitriptyline, triméprymine.

Société Médicale Hôp.Paris, 116, 9, 1965, 927-945.

- FREJAVILLE J.P., DIAMANT-BERGER O. et PREDINE N.- Une intoxication massive par le Tofranil traitée par le lactate de sodium.- Bull.Méd.lég.Toxicol.méd.,mars 1966,9 n° 2, 96-98.
- GRANGE H.- Les intoxications aiguës par les dérivés de l'iminodibenzyle.- Bull.Méd.lég., mai-juil. 1965, 8 n° 3-4, 303-304 (Thèse Nancy, 1964).
- GUYOTAT J. et DUBOR P.- Un cas d'absorption massive, non mortel, de tofranil.- Ann.méd.- psychol., nov. 1960, 118,n°4, 784.
- HUCKER HB et PORTER C.- Fed Proc.- 1961 - 20- 172
- HUCKER HB Pharmacologist.- 1962 - 4 - 171.-
- KERGALL C.- Etude de 36 cas d'intoxications massives par l'imipramine (essais de déductions thérapeutiques);- Bull.méd.légale, mai 1964, 7 n° 3 174-175.
- LAVAGNA J., INGLESAKIS J.A., BEDARD G. et DAR COURT G.- Les intoxications massives par l'imipramine (Tofranil). A propos d'une observation.- Nice méd., juil.août 1968,6 N° 4, 133-134.

LISSAC J., SAVIER C.H., DUREPAIRE H., AUZEPY P. et BROCARD H.-
Intoxication aiguë par l'amitriptylline avec tachycardie
ventriculaire. Guérison après réanimation cardio-respi-
ratoire (laroxyl).- B.M. Soc.méd.hôp.Paris, 1965, II6,
n° 6, 619 - 625 (Bibliogr.).

LONGMIRE W.T. Jr. et DAVIS H.K.- Intoxication aiguë à l'Imipra-
mine.- Am. J. Psychiat., oct. 1963, 120, N° 4 400-402
(Bibliogr.).

MAC MAHON R.E.- MARCHALL F.- CULP H et MILLER. W. Biocheur
Pharmacology,- 1963 - 12 - 1207.

MICHON P., LARCAN A., HURIET C., BEAUDOIN D. et BERTHIER X.-
Intoxication volontaire mortelle par imipramine (G-22-
355).- B.M. Soc. méd.Hôp. Paris, 4-II dec.1959,75 n° 30
31, 989 - 992.

MILLON R., AMEYE C., GOLDSTEINAS L. et LANDRY M.- Bilan électro-
clinique d'un cas d'intoxication aiguë volontaire par
l'imipramine.- Presse méd., 8 av.1961,69 n° 17, 772.

NOACK C.H.- Décès dû à l'absorption d'une dose excessive de
"tofranil" Med.J.Australia, 30 juil.1960,47-II n° 5, 182.

NOTO R., ROBERT J., HANOTEP., Traitement d'urgence et transport
des intoxications aiguës par les dérivés imipraminiques.
(A propos de 70 cas)- Agressologie, 11,6, 1970,p.515-521

POMME B., TERRASSE J.et GIRARD J.- Intoxication volontaire aiguë
non mortelle par imipramine.- Ann.méd.- psychol.,juil.
1960, 118,n° 2,324-327.

QUIROS CORUJO P.G. et MARTINEZ-SIERRA G.R.- A propos d'un cas de
tentative de suicide par le Tofranil.- Actas luso-espân.
Neurol-Psiquiat., juin 1962, 21 , n° 2, 165-194, 27
tabl. (Bibliogr.).

RABINOWICZ Th. et FOROGLOU G.P.- Lésions par intoxication aiguë
à l'imipramine.- Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat., 1962,
90,n° 2, 268-295,14 fig. (Bibliogr). (texte français).

RENDOING J. et coll.- Intoxication aiguë par la nortriptylline.-
Presse méd., 8 mars 1969, 77 n° 12,439-440(Bibliogr.).

ROUZIOUX J.M., ARMAND J., VEDRINNE J., VITANI C. et BADINAND A.
Répartition tissulaire de l'Imipramine chez l'homme. A
propos de six cas d'intoxication mortelle.- Méd.lég.,
av.- mai-juin 1971,4 , n° 2,146-148 (Bibliogr.).

STINETT J.L., VALENTINE J. et ABRUTYN E.- Surdosage de chlorhydrate de nortryptylline.- J.A.M.A., 1er av.1968, 204,N° 1, 69-71 (Bibliogr.).

YACOUB M., CAU G., FAURE J. et FAURE H.- Le diagnostic médico-légal de l'intoxication mortelle par l'imipramine.- Méd.lég., av. 1968, I n° 2, 211-213.

YOUNG J.A. et GALLOWAY W.H.- Traitement de l'intoxication aiguë par l'imipramine.- Arch.Dis.Child., juin 1971, 46 , n° 247 , 353-355 (Bibliogr.).

